

## Diplomarbeit

# Die Entdeckung der Rolle von Dopamin bei der Parkinsonerkrankung durch Oleh Hornykiewicz und die Entwicklung der pharmakologischen Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Wien

ausgeführt unter externer Betreuung

von

Priv.-Doz. Mag. Dr.phil. Dr.med. Sonia Horn

eingereicht von

Anamaria Tadic

n01242448

---

Ort, Datum.

---

Unterschrift (Studierender)

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe geschrieben habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

## Inhaltverzeichnis

Abstract .....	4
Summary .....	6
1. Einleitung .....	7
2. Parkinson-Krankheit.....	8
2.1. Epidemiologie.....	8
2.2. Ätiologie .....	10
2.3. Anatomie und Pathophysiologie.....	11
2.3.1. Anatomie .....	11
2.3.2. Pathophysiologie .....	14
2.4. Klinisches Bild .....	15
2.4.1. Nichtmotorische Symptome.....	15
2.4.2. Motorische Symptome .....	16
2.5. Klassifikation der Parkinson-Krankheit .....	18
2.6. Diagnostik.....	18
2.7. Differentialdiagnose .....	21
2.8. Therapie .....	23
2.8.1. Medikamentöse Therapie .....	23
2.8.2. Operative Behandlung.....	25
2.8.3. Unterstützende Therapie bei der Parkinson-Krankheit .....	26
3. Die Rolle von Oleh Hornykiewicz in der Geschichte der Therapie der Parkinson-Krankheit	28
3.1. Das Leben von Oleh Hornykiewicz.....	28
3.2. Hornykiewicz`s Beitrag zur Entdeckung der Bedeutung von Dopamin .....	30
3.3. Das erste Experiment an menschlichen Gehirnen .....	33
3.4. Levodopa als Therapie bei der Parkinson-Krankheit .....	34
3.5. Levodopa in Kombination mit anderen Medikamenten .....	36
3.6. Dopamin als Neurotransmitter mit eigener physiologischer Funktion.....	39

3.7.	Dopaminmangel im Striatum als Ursache der Parkinson-Krankheit.....	41
4.	Die Anwendung von Levodopa bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms-Präsentation und Analyse von vier Studien, entstanden in den Jahren 1961-1969.....	47
4.1.	The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia (Der L-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinesie) .....	47
4.2.	Der L-Dioxyphenylalanin (L-DOPA)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese.....	48
4.3.	Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus .....	52
4.4.	Treatment of Parkinsonism With Levodopa (Behandlung von Parkinsonismus mit Levodopa).....	54
5.	Analyse und Vergleich der Studien.....	61
5.1.	Analyse und Vergleich von Studien aus den Jahren 1961, 1962 und 1964.....	61
5.2.	Analytischer Vergleich von Studien aus den Jahren 1961/62/64 mit der Studie aus dem Jahr 1969 .....	66
6.	Schlusswort .....	69
7.	Verzeichnisse .....	72
7.1.	Abkürzungsverzeichnis .....	72
7.2.	Literaturverzeichnis .....	73
7.3.	Abbildungsverzeichnis .....	76
7.4.	Tabellenverzeichnis .....	76

## Abstract

Die Parkinson-Krankheit ist eine fortschreitende chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch eine verminderte Sekretion von Dopamin und den Abbau von Neuronen in der Substantia nigra charakterisiert ist. Diese Erkrankung beeinflusst überwiegend den Bewegungsapparat. Sie entwickelt sich stufenweise und beginnt in der Regel mit dem Zittern (Tremor) einer Hand. Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelt sich eine ausgeprägte Muskelsteifigkeit in den Beinen, Händen und in der Halsmuskulatur und damit eine Verlangsamung der Bewegung (Bradykinesie). Nichtmotorische Symptome der Parkinson-Krankheit wie Depression, Verstopfung, usw. sind ebenfalls häufig anzutreffen. Die Parkinson-Krankheit beginnt meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, in Österreich sind schätzungsweise 20.000 Menschen betroffen. Die wichtigsten Symptome der Erkrankung beschrieb der englische Arzt Dr. James Parkinson erstmals im Jahr 1817. Er gab der Erkrankung den Namen „Shaking Palsy“ (schüttelnde Lähmung). Erst im Jahr 1960 wurden die pathologischen und biochemischen Veränderungen im Gehirn der PatientInnen identifiziert, was, den Weg für die erste wirksame Behandlung der Krankheit öffnete.

Neue Erkenntnisse der vorliegenden Diplomarbeit beziehen sich auf die von Hornykiewicz entdeckte Rolle des Dopamins bei Morbus Parkinson sowie auf die hieran anschließenden Prozesse zur Entwicklung der pharmakologischen Therapie. Eine eingehende Analyse des Hornykiewicz Lebenswerkes beleuchtet die unbestrittene Tatsache, dass er einen originellen Ansatz entwickelt hat. In Zusammenarbeit mit seinen Mitarbeitern und Kollegen ist es ihm gelungen, durch umfassende und tiefgehend durchgeführte Forschungen ein Erklärungsmodell zu finden und zu beweisen, dass eine entsprechende medikamentöse Therapie für die Parkinson-Krankheit möglich ist.

Nach erfolgreichen Tierversuchen hatte er diesen therapeutischen Ansatz an Menschen angewandt. Bei den anfänglichen Versuchen wurde nur eine geringe Patientenzahl mit einbezogen, die aus statistischer Sicht kaum relevant war. Doch nach einigen Jahren wuchs die getestete Gruppe auf einige hundert PatientInnen an.

Danach folgte die gezielte Suche nach der effektiven pharmakologischen Wirkung auf pathophysiologische Barrieren innerhalb des menschlichen Nervensystems, oft in Kombination mit verschiedenen potentiellen Medikamenten in verschiedenen Dosen und Verabreichungsformen.

Hornykiewicz ist es gelungen, nach langdauernder und vorsichtiger Beobachtung aller positiven und negativen Effekte der Therapie, durch die richtige Einschätzung der Nebenwirkungen und die Anpassung der Dosis, sowie die Veröffentlichung seiner therapeutischen Erkenntnisse, die wichtige Bedeutung des Dopamins bei PatientInnen mit dieser extrapyramidalen Imbalance bekanntzumachen. Mit der vorliegenden Arbeit konnten wir die Rolle Hornykiewiczs bei der Entdeckung des Dopamins nachweisen und erörtern, wie das Dopamin von einem ungenügend anerkannten Metaboliten mit teilweise maskierter Wirkung zu einem weltweit angewandten Medikament entwickelt wurde. Dank seines außerordentlichen Engagements und seiner Beharrlichkeit ist heutzutage, 60 Jahre nach seinen ersten Versuchen, die Behandlung mit DOPA der "Goldstandard" zur Behandlung der Parkinson-Krankheit.

## Summary

Parkinson's disease is a progressive chronic disease of the central nervous system characterized by decreased dopamine secretion and neuronal degradation in the substantia nigra. Parkinson's disease has the greatest impact on the patient's movement. The decrease in mobility develops gradually and usually begins with the tremor of one hand. Parkinson's disease causes muscle stiffness in the legs, hands and neck, slowing the movement (bradykinesia). Non-motor symptoms that most commonly occur are: depression, constipation, etc. Parkinson's disease becomes noticeable most often between the age of 50 and 60. In Austria it currently affects an estimated 20,000 people. The English physician, James Parkinson, originally described the main symptoms of the disease in 1817. He gave the disease its first name "Shaking Palsy" (Shaken Palsy). It was not until 1960 that the pathological and biochemical changes in the patient's brain were identified. These changes opened the way for the first effective treatment for this disease.

New insights from this Graduate thesis are based on the research of Hornykiewicz, who discovered the role of dopamine in Morbus Parkinson and the processes to develop adequate pharmacological therapy. A careful analysis of what was done points to the irrefutable fact of the originality of Hornykiewicz. In his research with various collaborators, he gradually and patiently changed the paradigm of the adequate medical approach in treatment of patients with Parkinson's syndrome. Through persistent work, initiated with animal experiments, he was able to move his research to a human sample. Initially, he worked on a very small number of patients, statistically almost insignificant, but after two to three years the group of respondents had increased to several hundred. This was followed by targeted pharmacological action on the pathophysiological barriers within the human nervous system, often with a combination of different types of potential drugs at different doses and variations in drug administration.

All throughout, Hornykiewicz carefully recorded the positive and negative effects of treatment, properly considered side effects and published unique results. Ultimately, Hornykiewicz successfully promoted the value of a substance to assist patients with this extrapyramidal imbalance. This thesis aims to demonstrate how dopamine, from an incompletely recognized metabolite and its masked effectiveness, has evolved into a drug that no longer recognizes the borders of states and continents. Thanks to his immense effort and persistence, 60 years after his first tests, we are witnesses that L-DOPA has become and remains the "gold standard" for the treatment of Parkinson's disease.

## 1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Ätiologie der Parkinson-Krankheit, deren Ursachen und deren Behandlung. Besondere Aufmerksamkeit wird dabei den wissenschaftlichen Untersuchungen gewidmet, durch die die Rolle des Dopamins bei der Entstehung der Parkinson-Krankheit entdeckt wurde. Oleh Hornykiewicz war ein richtungsweisender Forscher, der nach jahrzehntelangen Untersuchungen nachweisen konnte, dass der Dopaminmangel als Hauptursache für die Entstehung der Parkinson-Krankheit verantwortlich ist.

Es gab viele laufende Forschungen und Hornykiewicz war nicht der Einzige, der sich mit der Entdeckung der Rolle von Dopamin sowie mit der Entwicklung der pharmakologischen Therapie bei der Parkinsonerkrankung beschäftigt hat. (2) Einige andere spielten ebenfalls eine entscheidende Rolle, das Ziel dieser Diplomarbeit ist es jedoch, den Beitrag von Hornykiewicz zur Entdeckung des Arzneimittels für die Parkinson-Krankheit aufzuzeigen.

Im Rahmen der Analyse wird versucht, die Antworten auf folgende Fragen zu finden:

- Welche Bedeutung hat die Entdeckung, dass Dopaminmangel die Ursache für die Parkinson-Krankheit ist?
- Wie war der Beitrag von Oleh Hornykiewicz zum Forschungsprozess zur Entdeckung der Bedeutung von L-DOPA gestaltet?
- Was waren die Ergebnisse der ersten Verabreichung von Levodopa an Parkinson-PatientInnen? Welchen Einfluss hatten die Applikationsmethode sowie die Levodopa-Dosis auf die Wirkung der Therapie?
- Welche Forschungsschritte hat es von der ersten Levodopa-Anwendung bis zur wirksamen Therapiedosis gegeben?
- Ist L-DOPA die erste Wahl bei der Behandlung von der Parkinson Krankheit?
- Welche aktuellen Therapieverfahren gibt es medikamentös und nicht medikamentös?



## 2. Parkinson-Krankheit

Im Jahre 1817 beschrieb der englische Arzt James Parkinson, in seiner Monographie *“An Essay on the shaking Palsy”* erstmals die typischen Symptome der, später nach ihm benannten, neurologischen Erkrankung. Basierend auf den Symptomen bezeichnete James Parkinson die Krankheit als Paralysis agitans (Schüttellähmung). (3) Der Ausdruck ‚Parkinson-Krankheit‘ wurde 1884 von dem französischen Psychiater Jean-Martin Charcot (1825–1893) eingeführt, indem er den Namen ‚Morbus Parkinson‘, also ‚Parkinson-Krankheit‘, benutzte. (4)

Bezeichnungen wie „Schüttellähmung“ oder „Paralysis agitans“ werden heute kaum benutzt. Stattdessen verwendet man die Bezeichnung Parkinson-Krankheit, Morbus Parkinson, idiopathisches Parkinson-Syndrom und primäres Parkinson-Syndrom. (5)

Heute ist bekannt, dass es sich bei den für Parkinson-Krankheit charakteristischen Bewegungsstörungen nicht um eine Lähmung handelt. Parkinson- PatientInnen besitzen in der Regel keine geminderte Kraftentwicklung wie Schlaganfall-PatientInnen. (3) Die anfänglichen Symptome werden als leichtes Schwächegefühl mit einer Tendenz zum Zittern in bestimmten Körperteilen beschrieben - manchmal im Kopf, aber meistens in einer oder in beiden Händen. Mit der Progression der Erkrankung verschwindet die Muskelkraft fast vollständig und das Zittern verstärkt sich. Der Patient bewegt sich folglich unter großer Anstrengung und ist bald nicht einmal mehr in der Lage, sich mit einer Gehhilfe zu bewegen. (6)

### 2.1. Epidemiologie

Die Parkinson-Krankheit zählt zu den häufigsten neurologischen Krankheitsbildern. (5) In Österreich leiden rund 20.000 Menschen an der Parkinson-Krankheit. (7) Die Prävalenz liegt bei den über 65-Jährigen bei 1% und steigt bei den über 85-Jährigen auf 4-5 % an. (8) So sind meist Menschen jenseits des 40. Lebensjahres betroffen. Das Risiko steigt bei einem Viertel der Betroffenen, die eine positive Familienanamnese aufweisen, an. (5) Aufgrund der Zunahme der allgemeinen Lebenserwartung ist mit einer steigenden Zahl von Parkinson- PatientInnen zu rechnen. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation wird die Zahl der über 65-Jährigen im Jahr 2025 auf 800 Millionen ansteigen. (5)

Es gibt kaum Unterschiede in der Häufung der Parkinson- PatientInnen zwischen den USA und Europa. Die verschiedenen Faktoren, die für die unterschiedliche Häufung der Erkrankungsraten diskutiert werden wie z.B. klimatische Verhältnisse, Industrialisierungsgrad, Ernährungsgewohnheiten sowie die soziokulturelle Faktoren. (3) Jährlich erkranken etwa 11-19/100 000 Einwohner neu. (9)

Aufgrund des Lebensalters, bei dem die Krankheit ausbricht, unterscheiden wir vier Formen der Parkinson-Krankheit:

- „Juveniles“ Parkinson-Syndrom: wenn die Erkrankung vor dem 21. Lebensjahr beginnt;
- „Young onset“ Parkinson-Syndrom: wenn die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr beginnt;
- „Late onset“ Parkinson-Syndrom: wenn die Erkrankung nach dem 40. Lebensjahr beginnt;
- „Very late onset“ Parkinson-Syndrom: wenn die Erkrankung nach dem 75. Lebensjahr beginnt. (5)

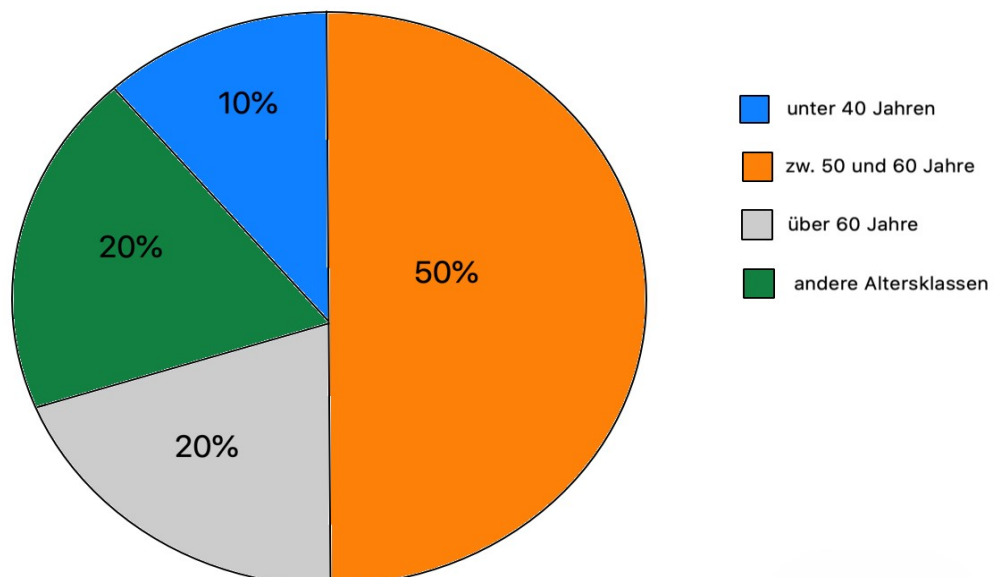


Abbildung 1. Häufigkeit der Parkinson-Krankheit in verschiedenen Altersgruppen, modifiziert nach [medikamente-per-klick.de](http://medikamente-per-klick.de) (10)

Generell sind Männer und Frauen gleichermaßen von der Parkinson-Krankheit betroffen. Es wird jedoch vermutet, dass die Krankheit bei Männern in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, weil die motorischen Probleme die berufliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Nach der Einführung der L-DOPA-Therapie hat sich die Sterblichkeit der PatientInnen, die an Parkinson erkranken, deutlich vermindert. (3) Es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Lebenserwartung von Parkinson-PatientInnen im Vergleich zu nicht von Parkinson Betroffenen. Parkinson ist keine Erkrankung mit direkter Todesfolge. (11)

## 2.2. Ätiologie

Die Ätiologie der Parkinson-Krankheit ist noch nicht vollständig geklärt. Die epidemiologische Untersuchungen verweisen auf eine Reihe von Risikofaktoren wie z.B. das Alter, die Persönlichkeit, das Landleben und Pestizidexposition, das Geschlecht und die genetische Prädisposition. Über den Einfluss von viralen und immunologischen Ursachen liegen keine Beweise vor. Nach verschiedenen Hypothesen wird Parkinson-Krankheit als das Ergebnis des Zusammenwirkens von genetischen und Umweltfaktoren angesehen. (12)

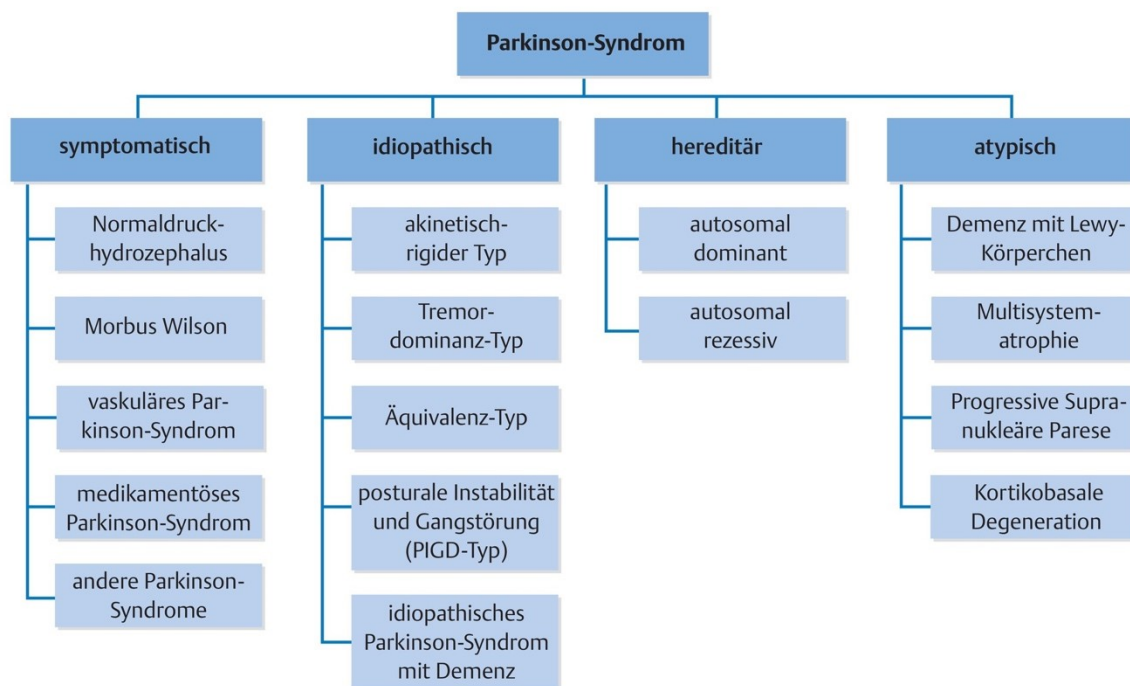


Abbildung 2. Klassifikation der Parkinson-Syndrome nach der Ätiologie (13)

Das idiopathische Parkinson-Syndrom wird hinsichtlich klinischer Symptome in folgende Verlaufsformen eingeteilt, dabei handelt sich um klinische Manifestationsformen der Parkinson-Krankheit. (14)

- *Akinese-Rigor-Typ*: Diese Form hat den ungünstigsten Verlauf der Parkinson-Krankheit, besonders wenn die sog. axiale Symptome wie Bewegungsstörungen und Sprachstörungen dominieren. Bei diesem Typ sind kognitive und emotionale Störungen früher diagnostizierbar. (14)
- *Tremor-dominanter-Typ*: Auch wenn der Tremor dieser PatientInnen oft schwer zu behandeln ist, führt die mildere akinetisch-rigide Krankheitsform zu einem insgesamt neurologisch und neuropsychiatrisch milderem Krankheitsverlauf. (14)
- *Äquivalenz-Typ*: Die drei Hauptsymptome - Bewegungsverlangsamung, Muskelsteifigkeit und Zittern sind in Ruhesituationen ungefähr gleich stark ausgeprägt. (15)

## 2.3. Anatomie und Pathophysiologie

### 2.3.1. Anatomie

Die pathologisch-anatomischen und pathophysiologischen Veränderungen, die dem Parkinson-Syndrom zugrunde liegen, sind überwiegend in den Basalganglien zu finden. Funktionell sind die Basalganglien an Bewegungskontrolle, kognitiven Prozessen, assoziativen Lernvorgängen, Kurzzeitgedächtnis und Affekten beteiligt. (16) Die Basalganglien befinden sich in der Tiefe des Endhirns (Telencephalon). Die Hauptkomponenten der Basalganglien sind: (14)

- Nucleus caudatus + Putamen + Nucleus accumbens
- Globus pallidus (externus und internus)
- Nucleus subthalamicus
- Substantia nigra (16)

Ein komplex verknüpftes System von motorischen Rechnungsstellen in der Tiefe des Gehirns sorgt dafür, dass die Muskulatur in ausgewogener und angemessener Weise aktiviert wird, ohne besondere Aufmerksamkeit darauf richten zu müssen. Dabei werden nicht nur Informationen über die aktuelle Stellung und Bewegung der Gelenke berücksichtigt, sondern z.B. auch die

emotionale Situation (Gefühle → Körpersprache.) Im Mittelpunkt dieses Systems stehen die Basalganglien. Sie beeinflussen einander mit vorwiegend hemmenden Verbindungsbahnen; daraus ergeben sich Regelkreise und Feinbestimmungen für die Kontrolle der Motorik. Verschiedene Transmitter, die von Basalganglien verwendet werden, wirken teils exzitatorisch (Glutamat, Azetylcholin) und teils hemmend (GABA). (17)

Vereinfacht lässt sich der Ablauf der Vorgänge wie folgt beschreiben: Das Striatum wird von der gesamten Großhirnrinde und der Sensorik angeregt (Transmitter: Glutamat). Es inhibiert seinerseits über GABAerge Neurone Pallidum und Substantia nigra (Pars reticularis). Die Substantia nigra (Pars compacta) hemmt die Aktivität von Neuronen im Striatum (nigro-striatale Projektion). Die Basalganglien senden hemmende Impulse an Thalamus und Hirnstamm. Dadurch werden dort vorliegende motorische Programme "im Zaum gehalten". Ein Ausfall dieser Kontrollfunktion kann zu unwillkürlichen Kontraktionen im Bereich der Extremitäten, des Rumpfes, Halses und Gesichts führen. Die Hemmung der thalamischen Kerne durch GABAerge Neurone (Globus pallidus – Pars interna; Substantia nigra - Pars reticularis) wird durch Aktivierung des Striatum aufgehoben (Disinhibition): Das Gehirn kann über die Aktivierung des Striatum eine vorübergehende "Entfesselung" des motorischen Thalamus bewirken. (17)

Die Basalganglien haben zwei Ausgangssysteme, die die rhythmische Aktivität der Thalamusneurone erregend oder hemmend beeinflussen:

- *Direkter Weg (D1):* Er projiziert GABAerg aus dem Striatum in das Globus pallidus-Pars interna und in die Substantia nigra (Pars reticularis) und von diesen beiden Stellen ebenfalls GABAerg in den Thalamus. Dies führt zu einer Steigerung der Thalamusaktivität (Disinhibition: Zwei hemmende Neurone hintereinandergeschaltet).(17)
- *Indirekter Weg (D2):* Die GABAergen Neurone projizieren aus dem Striatum in das Globus pallidus – Pars externa und von dort ebenfalls GABAerg in den Nucleus subthalamicus. Von dort geht es glutamaterg zu den GABAergen Neuronen des inneren Pallidum und der Pars reticularis der Substantia nigra. Das Globus Pallidus wird vom Nucleus subthalamicus glutamaterg angeregt. Auf diese Weise kommt es zu Inhibition thalamischer Neuronen. Somit verringert der indirekte Weg die motorische Aktivität. (17)

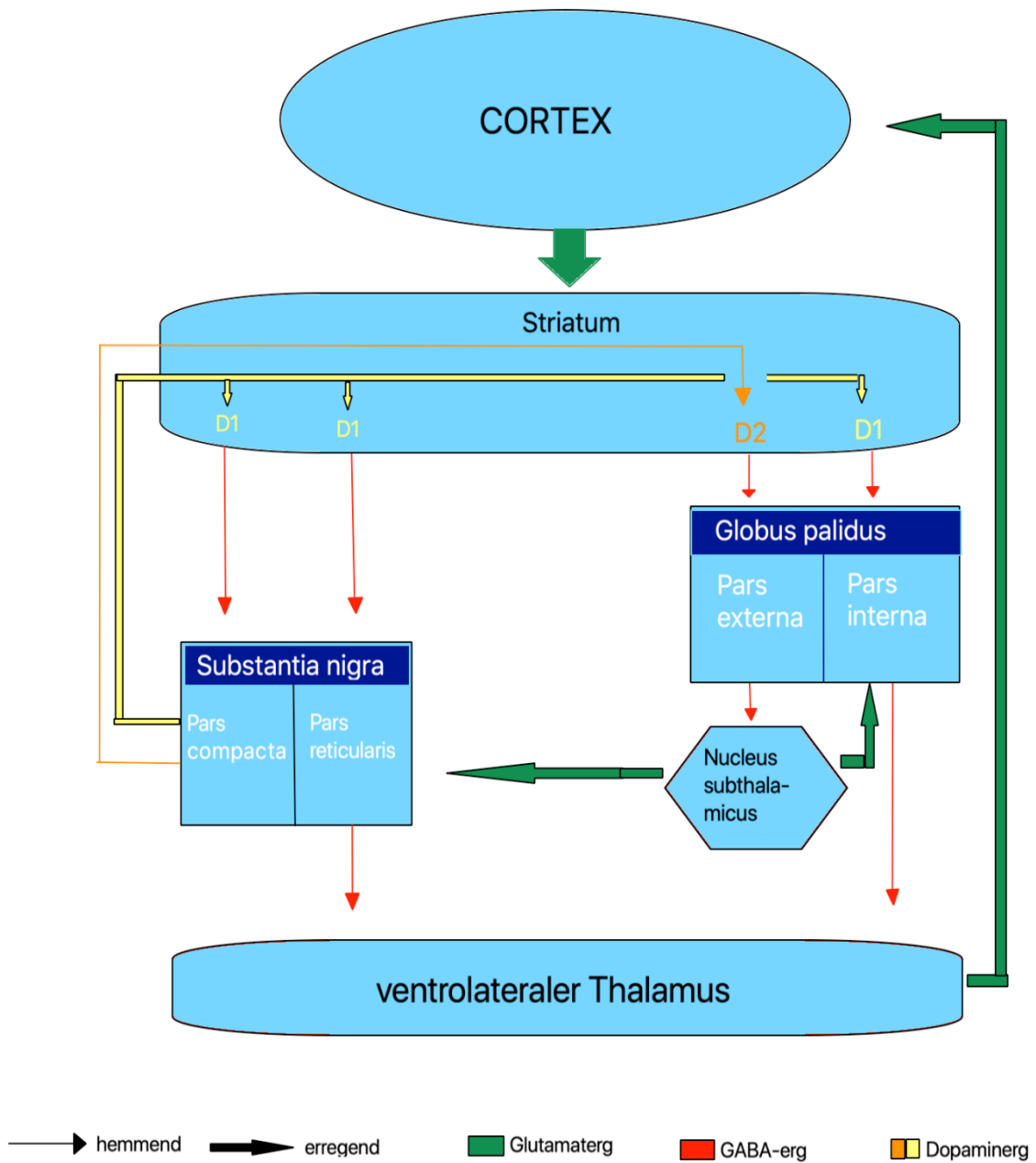


Abbildung 3. Basalgangliensystem des menschlichen Gehirns, modifiziert nach Wikipedia (18)

### 2.3.2. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit ist bislang nicht vollständig erforscht, aber die zugrunde liegenden Mechanismen, die das charakterische Krankheitsbild verursachen, sind bekannt. (14) Bei Parkinson-PatientInnen kommt es aus bisher noch ungeklärter Ursache zu einem Absterben der Zellen in einem bestimmten Gehirnbereich, in der Substantia nigra und in geringerer Ausprägung auch in anderen Hirnregionen. Areale abgestorbener Nervenzellen werden von sog. Glia- und Stützzellen gefüllt, es verbleibt eine blasse narbenartige Struktur. Eine weitere Folge ist, dass die von der Substantia nigra zum Striatum ziehenden dopaminhaltigen Fasern sterben. Dadurch steht das für die Erregungsübertragung an den Nervenkontaktstellen notwendige Dopamin nicht mehr in ausreichendem Maße zur Verfügung. (3) Die klinische Manifestation ist bei dem Parkinson-Syndrom erst dann sichtbar, wenn wenigstens 60-70 % der Neurone in der Substantia nigra zugrunde gegangen sind. (19)

Ausfall der dopaminergen Projektion der Pars compacta der Substantia nigra führt zu einer Dysbalance des dopaminergen Einflusses ( $D_1/D_2$ ) auf striatale Neuronen. (17) Die Wirkungen sind für die direkte und indirekte Verbindung zum Globus pallidus internus/Pars reticularis der Substantia nigra unterschiedlich. So entsteht ein Überschuss der Impulse über die indirekte striato-nigrale Verbindung und damit eine Störung des normalerweise vorhandenen ausbalancierten Effektes beider Verbindungen. Der Wegfall der Dopaminwirkung auf die  $D_1$ -Neuronen des Striatums hat eine verminderte GABAerge Hemmung im Globus pallidus internus zur Folge. An den  $D_2$ -Neuronen führt dies zu einer verminderten Hemmung und damit stärkeren Aktivität dieser ebenfalls GABAergen Neuronen mit dem Wegfall hemmender Impulse im Globus pallidus externus und der Enthemmung von den Neuronen im Nucleus subthalamicus. Dies hat wiederum eine stärkere glutaminerge Stimulation des Globus pallidus internus/Pars reticularis der Substantia nigra zur Folge. Konsekutiv wird GABAerge Hemmung im Thalamus verstärkt, der seinerseits weniger stimulierende Impulse über thalamo-frontale Bahnen zum Cortex sendet. (19)

Unter dem Mikroskop sind die kugelförmigen Strukturen in der Substantia nigra sichtbar. Diese sind nach ihrem Erstbeschreiber Lewy-Körperchen genannt worden. (3) Lewy-Körperchen sind abnorme Eiweißablagerungen in den Nervenzellen. Bei Menschen mit Parkinson-Krankheit sind die Eiweißablagerungen in der Substantia nigra zu finden. (20)

## 2.4. Klinisches Bild

### 2.4.1. Nichtmotorische Symptome

Lange bevor es zu der Einschränkung der Beweglichkeit kommt, können einzelne Zeichen, die auf ein beginnendes Parkinson-Syndrom hinweisen, auftreten. Diese Zeichen bedeuten nicht immer, dass es sich um klassische Parkinson-Erkrankung handelt, aber sie können Zeichen einer beginnenden Neurodegeneration sein. (21) Da diese Symptome die Bewegung nicht beeinträchtigen, werden sie als nichtmotorische Symptome bezeichnet. Zu den nichtmotorischen Störungen der Parkinson-Krankheit gehören:

- Psychische Störungen (kognitive Störungen, Demenz, Depression, Angststörung)
- Vegetative Störung (Herz-Kreislauf-Störungen, Magen-Darm-Störung, Blasenentleerungsstörung, Sexuallfunktionsstörung, Atemstörung, Temperaturregulationsstörung, vermehrter Speichelfluss, vermehrte Talgproduktion)
- Schlafstörung
- Schmerzen und Gefühlstörungen
- Sehstörungen (3)

Einige nichtmotorische Symptome werden im Folgenden dargestellt.

Depression: Mit einer Häufigkeit zwischen 20 und 60 % ist eine Depression die häufigste psychische Störung bei der Parkinson-Krankheit. Die Merkmale einer Depression bei den Parkinson-PatientInnen sind: depressive Stimmung, Verlust an Interesse und Freude, Verminderung des Antriebs, erhöhte Müdigkeit, innere Unruhe, Angst, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit und Suizidgedanken. (3)

Schlafstörungen: Viele PatientInnen leiden zu Beginn der Erkrankung aber auch schon Jahre vorher unter der typischen Schlafstörung der Parkinson-Erkrankung. Dazu gehören insbesondere ein häufiges Aufwachen während der Nacht und viele Schlafunterbrechungen. Es können aber auch Einschlafstörungen sowie ein verfrühtes Erwachen auftreten. (21)

Magen-Darm-Beschwerden: Die Verdauung und die Obstipation sind häufige Probleme bei den Parkinson-PatientInnen. Viele PatientInnen klagen bereits vor der Diagnosestellung über Verdauungsstörung, wie Verstopfung oder Völlegefühl als Zeichen der verzögerten Magenentleerung. (21)



## 2.4.2. Motorische Symptome

Wenn die motorischen Effekte soweit sichtbar werden, sind in der Regel bereits 50-60 % der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra degeneriert. Deshalb ist es wichtig, sich nicht nur an den Bewegungsauffälligkeiten zu orientieren. (22)

Die voll ausgebildete Parkinson-Krankheit zeigt so typische Krankheitszeichen, sog. motorische Symptome:

- Tremor (Ruhezittern)
- Bradykinese oder Akinese (Verlangsamung der Bewegungsabläufe)
- Rigor (Muskelsteifigkeit)
- Posturale Instabilität (Geh- und Haltungsstörungen) (3)

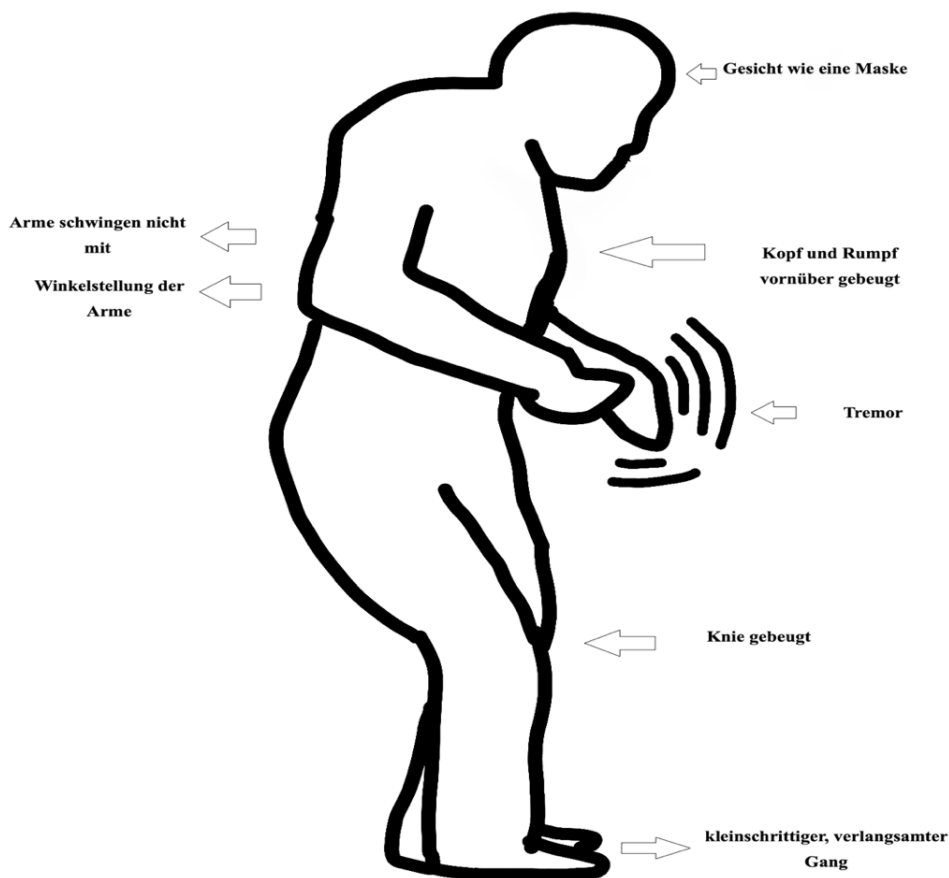


Abbildung 4. Parkinson-Symptome modifiziert nach pflege.de(1)

Tremor: Das erste und auffallendste Krankheitszeichen der Parkinson-Krankheit ist bei etwa der Hälfte aller PatientInnen ein Zittern (Tremor). (3) Der Tremor ist durch rhythmische Bewegungen der Hände und Finger gekennzeichnet, die an das Bild eines Pillendrehens oder Münzenzählens erinnern. (23) Es handelt sich um rhythmisches Zittern und unwillkürliche Bewegungen verschiedener Körperteile. Betroffen sind vorwiegend die Hände und Füße, selten der Kopf oder das Kinn. (3) Der Tremor kann in Ruhe einsetzen (Ruhetremor), wird gefühlsbetont beeinflusst und geht bei Zielbewegungen deutlich zurück. Neben dem Ruhetremor kommt es bei Parkinson-PatientInnen zum Zittern beim Vorhalten der Arme und Hände (Haltetremor). (23)

Bradykinese: Die Bradykinese ist die Verlangsamung der Bewegungsabläufe und tritt immer als Hauptsymptom bei Parkinson-PatientInnen auf. Die Körperhälften sind unterschiedlich betroffen. Mehrmals hintereinander durchgeführte Bewegungen sind bei Parkinson-PatientInnen beeinträchtigt und die Bewegungsumfang wird von Mal zum Mal reduziert. (24)

Rigor: Eine anhaltende Tonuserhöhung der entgegengesetzt wirkenden Muskeln bei passivem Durchbewegen der Extremitäten wird bei Parkinson-Krankheit als Rigor bezeichnet. (23) Dem untersuchenden Arzt fällt eine ruckartige Bewegung auf, als wäre ein Zahnrad in das Gelenk eingebaut („Zahnradphänomen“). (3)

Posturale Instabilität: Das auffälligste Symptom eines Parkinson-Syndroms ist die Haltungsinstabilität (posturale Instabilität). Bei den Parkinson-Erkrankten sind die Reflexe gestört, die normalerweise dafür sorgen, dass die Bewegung unseres Körpers ausbalanciert wird. Die Störung dieser Reflexe bewirkt bei den Betroffenen, dass sie sich bei einer unvorhergesehenen, plötzlichen Bewegung nicht mehr problemlos fangen können. So kommt es zu einer Gangunsicherheit und fehlenden Koordination in der Bewegung, was zu einer häufigen Sturzgefahr führt. Die PatientInnen nehmen oft eine gebeugte Haltung mit leicht gebeugten Knien ein und sie machen eher kleinere Schritte in ihrer Bewegung. (25)

## 2.5. Klassifikation der Parkinson-Krankheit

Bei jedem Betroffenen verläuft die Krankheit sehr unterschiedlich. (24) Die Parkinson-Krankheit kann wir aufgrund verschiedener Symptome und Kriterien in verschiedenen Typen einteilen. Der Verlauf der Krankheit wird nach den amerikanischen Neurologen Hoehn und Yahr in fünf Stadien, die sog. H&Y-Stadien, eingeteilt, wobei diese Stadien lediglich motorische Symptome und das Gangbild berücksichtigen.

- H&Y I: einseitige Krankheit. Die Symptome wie Tremor, Rigor und Bradykinese sind strikt auf eine Körperseite z.B. den rechten Arm und das rechte Bein beschränkt.
- H&Y II: beidseitige Symptome. Die Parkinson Symptome sind nun auf beiden Seiten des Körpers vorhanden.
- H&Y III: beidseitige Symptome der Krankheit zzgl. einer Stabilitätsstörung. Es kommt zu einer posturalen Instabilität. Wenn der Betroffene gestoßen wird oder stolpert, ist die Reaktion des Körpers darauf verzögert, was zu Stürzen führen kann.
- H&Y IV: stärkere Behinderung, aber Gehen und Stehen sind alleine möglich, wobei das Gehen schwieriger wird. Der Betroffene braucht mehr Zeit und Hilfe für tägliche Aktivitäten z.B. für die Hausarbeit.
- H&Y V: ohne fremde Hilfe wäre der Betroffene in diesem Stadium auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig.(24)

## 2.6. Diagnostik

Die Diagnose von Parkinson-Krankheit wird hauptsächlich klinisch gestellt und dabei ist die klinische Erfahrung des Arztes sehr wichtig.

Um die Diagnose dieser Erkrankung zu stellen, muss eine gründliche Anamnese durchgeführt werden. Die PatientInnen und ihre Angehörige werden ausführlich über die Symptome befragt. In den meisten Fällen sind die Angaben von den PatientInnen und Angehörigen sowie eine eingehende neurologische Untersuchung ausreichend, um die Parkinson-Krankheit zu diagnostizieren. Technischen Untersuchungen dienen in besonderen Fällen zur Diagnosesicherung. In erster Linie werden diese durchgeführt, um andere Krankheitsursachen auszuschliessen.(3)

Die klinische Diagnose basiert auf dem Vorliegen der Bradykinesie sowie mindestens eines der folgenden Leitsymptome: Rigor, Tremor oder posturale Instabilität. Im anfänglichen Stadium der Krankheit sind die Symptome in der Regel einseitig, im Krankheitsverlauf werden sie jedoch beidseitig. (26)

Die Diagnose der Parkinson-Krankheit wird anhand der Kriterien der "United Kingdom Brain Bank" bestätigt. Die Diagnosestellung erfolgt in drei Schritten:

1. Der erste Schritt beinhaltet die Feststellung der Diagnose Morbus Parkinson. Es wird geprüft, ob bei den PatientInnen eine Bradykinesie vorhanden ist, d.h. ob eine Verlangsamung bei der Durchführung freiwilliger Bewegungen vorliegt. Neben Bradykinesie als Hauptsymptom der Parkinson-Krankheit muss eines der drei Hauptsymptome (Tremor, Rigor, posturale Instabilität) vorliegen.
2. Im zweiten Schritt wird nach Anzeichen gesucht, die gegen das Parkinson-Syndrom sprechen. Dazu gehören:
  - wiederholte Schlaganfälle mit schrittweiser Progression der Parkinson-Merkmale
  - Schädel-Hirn-Trauma
  - Enzephalitis
  - Okulogyre Krise
  - Behandlung mit den Neuroleptika zu Beginn der Symptome
  - positive Familienanamnese
  - anhaltende Remission
  - unilaterale Merkmale drei Jahre nach Beginn der Symptome
  - supranukleäre Blickparese
  - Kleinhirnzeichen
  - frühe schwere Demenz
  - positiver Babinski-Zeichen
  - Hirntumor oder Hydrozephalus in der Anamnese
  - negativer L-DOPA Test
  - MPTP-Exposition
3. Im dritten Schritt wird die Diagnose bestätigt. Zu den Kriterien, die das Parkinson-Syndrom bestätigen können gehören:
  - einseitiger Beginn
  - asymmetrische Symptomentwicklung
  - Ruhezitern

- fortschreitende Entwicklung
- Ansprechen auf Levodopa-Therapie (70-100%)
- schwere Levodopa-induzierte Chorea
- positives Ansprechen auf L-DOPA-Therapie in letzten fünf Jahre oder mehr
- klinischer Verlauf in den letzten zehn Jahre oder mehr (27)

Zu weiteren diagnostischen Methoden der Parkinson-Krankheit zählen z.B. eine bildgebende Untersuchung des Gehirns (CT oder Kernspintomographie), eine transkranielle sonographische Untersuchung oder ein Medikamententest. (21)

Die craniale Computertomographie (CCT): Eine CCT wird bei jedem Patienten mit Parkinson-Syndrom durchgeführt, um andere Erkrankungen wie z.B. einen frontalen Tumor, einen Normaldruckhydrozephalus oder einen Hirninfarkt auszuschliessen. (3)

Transkranielle Ultraschall-Sonographie des Hirnparenchyms: Mit dieser Untersuchungstechnik kann man Dichteänderungen im Bereich der Substantia nigra nachweisen.(3)

Levodopa-Test: Ein Levodopa-Test wird nicht mehr als routinemäßige Diagnostik für die Parkinson-Krankheit empfohlen, kann jedoch im Rahmen einer stationären Abklärung eingesetzt werden. Als Dosis werden 100 bis 200 mg Levodopa in Kombination mit Decarboxylase-Hemmer verwendet. Dabei wird der motorische Teil der UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) vor der Levodopa-Anwendung sowie 30, 60 und 90 Minuten nach der Levodopa-Anwendung gemessen. Die UPDRS ist eine Skala, die die Überwachung des Fortschreitens der Krankheit ermöglicht. Die UPDRS umfasst die Bewertung der geistigen Aktivität, des Verhaltens und der Stimmung der PatientInnen. Dazu gehört auch die Bewertung der täglichen Aktivitäten des Patienten wie Schreiben, Gehen, Hygiene und Sprechen, die Bewertung der motorischen Symptome, der Therapiekomplikationen und die Überwachung des Fortschreitens der Parkinson-Symptome. Die Verbesserungen des UPDRS III von > 30 % können als leichtes, von > 50 % als gutes und von > 80 % als sehr gutes Ansprechen bewertet werden. (14, 28, 29)

## 2.7. Differentialdiagnose

Die klinische Differentialdiagnostik der Parkinson-Krankheit ist breit gefächert. Im Anfangsstadium der Erkrankung ist es sehr schwierig, den idiopathischen Parkinsonismus von atypischen Formen der Parkinson-Krankheit zu unterscheiden. (14) Die besonders wichtigen Krankheitsgruppen, die man differenzialdiagnostisch von der Parkinson-Krankheit abgrenzen muss, sind: (12)

Essentieller Tremor: Eine wichtige Differentialdiagnose stellt der essentielle oder auch der familiäre Tremor dar (ET). Der ET ist im Gegensatz zum Parkinson-Tremor ein Aktionstremor. Das Zittern ist emotional gebahnt, verstärkt sich typischerweise erheblich unter Stress und tritt bei aktiver Ausführung einer Tätigkeit auf z.B. beim Halten von Gegenständen wie einer Tasse oder bei der Durchführung feinmotorischer Arbeiten. Betroffen sind in der Regel beide Arme gleichmäßig, gelegentlich auch der Kopf und die Stimme. Viele PatientInnen bemerken eine deutliche Verminderung des Tremors bei Alkohol-Konsum. (30)

Morbus Willson: Die Entwicklung eines Parkinsonismus vor dem 40. Lebensjahr tritt auch bei Morbus Wilson auf. Bei der Willson-Krankheit entsteht jedoch eine übermäßige Kupferablagerung in der Leber und den Basalganglien (akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom). Das Vorhandensein eines Kayser-Fleischer-Rings in der Hornhaut des Auges führt zur endgültigen Diagnose. (3)

Multisystematrophie (MSA): Die MSA bedeutet, dass mehrere neuronale Systeme von einer Atrophie betroffen sind. Bei der MSA sind Basalganglien, das autonome Nervensystem und das Kleinhirn betroffen. Die MSA mit ausgeprägten Parkinson-Symptomen kann der Parkinson-Krankheit ähneln. Die MSA kann sich von der Parkinson-Krankheit durch das frühe Auftreten der Ausfälle des autonomen Nervensystems (z.B. orthostatische Hypotonie, Harninkontinenz, erektile Dysfunktion), mögliche zerebelläre Störungen, Fehlen von Ruhetremor sowie mangelndes Ansprechen auf Levodopa unterscheiden. Das Fortschreiten der MSA-Erkrankung erfolgt schneller im Vergleich zu der Parkinson-Krankheit, die Gangstörungen treten schon in den ersten Jahren auf. (3)

Kortikobasale Degeneration (CBD): CBD ist durch Apraxie der Gliedmaßen und die dystonische Körperhaltung gekennzeichnet. PatientInnen spüren auch einseitigen Gefühlsverlust und die Unfähigkeit, die Dinge durch die Berührung zu identifizieren. (3) Die typischen Symptome der Apraxie oder des Alien limb (Alien – Fremd; limb - Bein) sind jedoch

ein klarer Hinweis, dass es sich um eine andere Erkrankung als die Parkinson-Krankheit handelt. (21)

Progressive supranukleäre Paralyse (PSP): Neben dem Rigor (Nacken- und Rumpfbereich mit Überstreckung des Kopfes) und der Akinese klagen die PatientInnen früh über eine ausgeprägte Gang- und Standunsicherheit mit Neigung zu Stürzen. (3) Ein spezifisches Leitsymptom der PSP ist die vertikale supranukleäre Blicklähmung. (28) Die Untersuchungen SPECT und PET können beim Ausschluss der Parkinson-Krankheit helfen. (3)

Normaldruckhydrozephalus: Die krankhafte Erweiterung der inneren Hirnkammern kann im CT rasch nachgewiesen werden. Klinische Zeichen bei den PatientInnen, die über 70 Jahre alt sind, äußern sich durch Hydrozephalus internus, frontale Gangstörung, psychische Störung und Blaseninkontinenz. (3)

Lewy-Körper-Demenz: Die Krankheitsbezeichnung basiert auf dem Nachweis von sog. Lewy-Körperchen, die auch bei der Parkinson-Krankheit nachweisbar sind. Die Parkinson-Symptomatik ist bei der Lewy-Körper-Demenz meist milder ausgeprägt mit Akinese-Rigor-Dominanz und zeigt nur eine geringe Ansprechbarkeit auf die L-DOPA und Dopamin-Agonisten. (3)

Medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome: Arzneimittelinduzierter Parkinsonismus wird durch die Einnahme von Dopaminantagonisten (Antipsychotika, Antiemetika, Antidepressiva, Antiepileptika, Kalzium-Antagonisten usw.) in der Anamnese sowie durch das Nachlassen von Symptomen im Zusammenhang mit dem Absetzen der Medikation erkannt. (21)

## 2.8. Therapie

Die Parkinson-Krankheit ist eine Erkrankung, bei der zur Zeit keine komplette Heilung möglich ist, dennoch existiert eine wirksame medikamentöse Therapie sowie eine Reihe nichtmedikamentöser Therapieformen. Die Therapieansätze können bei den PatientInnen symptomatische Beschwerden reduzieren und die Progression der Krankheit verlangsamen. (3)

### 2.8.1. Medikamentöse Therapie

Die erste medikamentöse Parkinson-Behandlung wurde zu Beginn des 19. Jahrhundert durch Ordenstein eingeleitet. Er hat die Extrakte der Tollkirsche als erstes Arzneimittel bei Parkinson-PatientInnen eingesetzt. Die Tollkirschenextrakte hemmen die cholinerge Erregungsübertragung und sind unter dem Begriff Anticholinergika zusammengefasst. Die Anticholinergika waren lange Zeit die einzige medikamentöse Behandlungsmöglichkeit. (5)

In der Therapie werden diese Medikamente am häufigsten eingesetzt:

- L-DOPA (Levodopa)
- Dopaminagonisten
- MAO-B-Hemmer (Monoaminoxidase-B-Hemmer)
- COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer)
- Amantadin
- Anticholinergika (28)

Levodopa: L-DOPA ist der Vorläufer von Dopamin und gilt als potentester und gleichzeitig sicherster Wirkstoff zur Behandlung der Parkinson-Krankheit. (3, 28) L-DOPA kann im Gegensatz zum Dopamin die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Gehirn zu Dopamin umgewandelt werden, um den zugrunde liegenden Dopaminmangel auszugleichen. (3) Levodopa kann bei einigen PatientInnen unerwünschte Begleiterscheinungen auslösen wie z.B. Übelkeit, Verstopfung und Schwindelgefühl. (21) Um periphere dopaminergen Nebenwirkungen zu verhindern, werden alle L-DOPA Präparate in Kombination mit einem Dopamin-Decarboxylase-Inhibitor (Benserazid, Carbidopa) verabreicht. Nach mehreren Jahren der Behandlung mit L-DOPA kann es zu motorischen Spätkomplikationen kommen. Die Spätkomplikationen wie z.B. Dyskinesie und „On-off-Schwankungen“ werden durch die nachlassende L-DOPA-Speicherfähigkeit und durch die Veränderung des Dopamin-Rezeptor-



Explosion verursacht. Daher sollte eine Medikation mit Levodopa in ausreichend wirksamer, aber möglichst niedriger Dosis erfolgen. Somit wird das Auftreten der motorischen Komplikationen verzögert. (28)

Dopaminagonisten: Die Dopaminagonisten stimulieren direkt die Dopaminrezeptoren, was den Unterschied zum L-DOPA ausmacht, der erst nach Umwandlung zu Dopamin wirksam werden kann. (3) Die Dopaminagonisten werden in zwei Gruppen unterteilt:

- Ergot-Dopamin-Agonisten:
  - Bromocriptin
  - Cabergolin
  - $\alpha$ -Dihydroergocriptin
  - Lisurid
  - Pergolid
- Non-Ergot-Dopamin-Agonisten:
  - Apomorphin
  - Piribedil
  - Pramipexol
  - Ropinirol
  - Rotigotin (28)

Aufgrund der Nebenwirkungen von Ergot-Derivaten (pleuropulmonale und Herzklappenfibrose) werden aktuell ausschliesslich die Non-Ergot-Dopamin-Agonisten eingesetzt. (28) Der Einsatz von Dopaminagonisten findet in erster Linie statt, um eine Verbesserung der Beweglichkeit, des Rigors und des Tremors zu bewirken. (21)

MAO-B-Hemmer (Monoaminoxidase-B-Hemmer): MAO-B-Hemmer (z.B. Selegilin, Rasagilin) blockieren das Enzym Monoaminoxidase B, das für den Abbau von Dopamin verantwortlich ist, wodurch eine längere Dopamin-Rezeptor-Stimulation erzielt werden kann. In frühen Stadien der Parkinson-Krankheit werden MAO-B-Hemmer als Monotherapie eingesetzt. Im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Krankheit ist eine Kombination mit L-DOPA empfohlen. (28) MAO-B-Hemmer gelten als gut verträgliche Medikamente mit geringen Nebenwirkungen. (21)

COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer): COMT-Hemmer (z.B. Entacapon, Opicapon) blockieren den Abbau von L-DOPA vor dem Eintritt in das Gehirn. Durch eine Kombination mit L-DOPA wird eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Levodopa im Plasma erreicht. Somit wird die Wirkung von L-DOPA erheblich verlängert. (14)

Amantadin (NMDA-Rezeptor-Antagonist): Die Wirkung von Amantadin beruht in erster Linie auf der nicht kompetitiven Hemmung von NMDA-Rezeptoren. (14) Die Hauptaufgabe ist die Beeinflussung, über das sog. Glutamatsystem, des Dopamins und der Neurotransmitter in der Fernsteuerung der Bewegung. (21) Amantadin ist derzeit als einziges Medikament zur Besserung von L-DOPA-induzierten Dyskinesien auf dem Markt. (28)

Anticholinergika: Anticholinergika waren die ersten Medikamente zur Behandlung der Parkinson-Krankheit. (12) Das erste synthetische Anticholinergikum wurde 1946 eingesetzt. Das auch heute noch häufig eingesetzte Medikament Trihexyphenidyl wurde 1950 auf dem Markt eingeführt. (31) Durch den Dopaminmangel kommt es zum Übergewicht des Botenstoffs Acetylcholin. Die Anticholinergika hemmen die Aktivität des Acetylcholins und führen damit zu einem Gleichgewicht zwischen Acetylcholin und Dopamin. Die Anticholinergika werden heute nur noch als Zusatzmedikation eingesetzt. (3)

## 2.8.2. Operative Behandlung

Der Einsatz von Operationen bei Parkinson-PatientInnen reicht über 50 Jahre zurück. In den frühen 1950er Jahren wurden PatientInnen, insbesondere solche mit schwerem Tremor, gelegentlich zur ablativen Operation überwiesen, normalerweise wurde dieser Eingriff am kontralateralen Thalamus durchgeführt. (32) Heute werden die operativen Maßnahmen erst dann eingesetzt, wenn die gewünschte Wirkung der medikamentösen Therapie nicht ausreichend ist. (3)

Tiefe Hirnstimulation (THS): Die tiefe Hirnstimulation gehört zu der operativen Therapie der Parkinson-Krankheit. Entscheidend für die Wirksamkeit der stereotaktischen Methode ist unter anderem die optimale Platzierung der Elektroden, mittels eines feinen Bohrlochs durch die Schädeldecke in den Nucleus subthalamicus. In seltenen Fällen werden die Elektroden auch in den Globus pallidus internus platziert. (14, 33)

Die Kriterien für die Durchführung der TSH:

- sichere Parkinson-Diagnose mit mindestens 4-jähriger Krankheitsdauer
- Alter des PatientInnen < 70 Jahre
- Medikamentös nicht einstellbarer Tremor
- geringer Effekt bei der medikamentösen Therapie
- schwere motorische Beeinträchtigung
- Ausschluss einer Demenz und schwerer Allgemeinerkrankung (3, 21, 28)

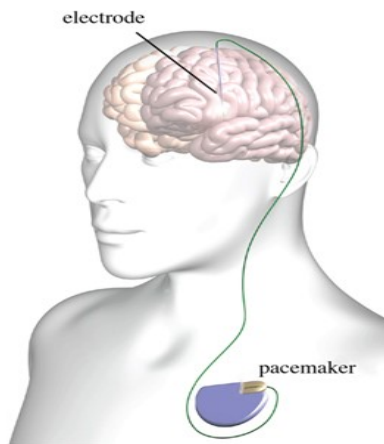


Abbildung 5. Tiefe Hirnstimulation Elektroden (34)

Das Ziel dieser Therapie ist die Verbesserung der motorische Parkinson-Komplikationen und die Befreiung der PatientInnen von Zittern und Steifigkeit. Die neurochirurgische Verfahren wie z.B. unilaterale Pallidotomie, Thalamotomie, Läsion des Nucleus subthalamicus werden zurzeit kaum oder nicht in der Therapie der Parkinson-Krankheit eingesetzt. (14)

### 2.8.3. Unterstützende Therapie bei der Parkinson-Krankheit

Ein wesentlicher Bestandteil im Therapiekonzept der Parkinson-Krankheit stellen unterstützende Behandlungsmethoden wie Physiotherapie, Ergotherapie, Logotherapie, psychologische Betreuung und Ernährungsberatung dar. (24)

Physiotherapie: Im frühen Stadium der Parkinson-Krankheit liegt der Fokus der Physiotherapie auf dem Erhalt und der Förderung der körperlichen Aktivität. Im späteren Erkrankungsstadien setzt die Therapie auf die Sturzprophylaxe und die Vermeidung von Gelenkfrakturen. (14)

Egotherapie: Die Ergotherapie wird heute häufig bei Parkinson-PatientInnen angewendet. Das Ziel dieser Therapie ist es, Menschen im alltäglichen Leben zu unterstützen, Erledigung von Alltagsaufgaben (eventuell mit Hilfsmittel) zu verbessern, um die Selbstständigkeit der PatientInnen zu erhalten. Ein weiterer Aspekt der Ergotherapie ist kognitives Training (Übungen zur Verbesserung der Hirnleistungskapazität). (24)

Logopädie: Die Logopädie befasst sich mit Therapiemaßnahmen zur Verbesserung der Sprech- und Schluckstörung bei der Parkinson-Krankheit. Das Ziel der Logopädie ist, die Muskeln für das Stimmvolumen, die Atemtechnik und die Artikulation zu trainieren sowie die am Schlucken beteiligten Muskeln zu stärken, um die Aspirationen mit nachfolgenden Pneumonien vorzubeugen. Die Logopädie fördert daher die verbale Kommunikation der PatientInnen, welche die Voraussetzung für die Erhaltung der sozialen Kontakte ist. (14)

### 3. Die Rolle von Oleh Hornykiewicz in der Geschichte der Therapie der Parkinson-Krankheit

Hornykiewicz wurde für sein Engagement und seinen Beitrag zur Entwicklung der Parkinson-Therapie sowohl in Österreich als auch im Ausland mehrfach ausgezeichnet. Seine Erkenntnis, dass Dopamin-Defizite die Parkinson-Krankheit verursachen, und die Entwicklung der Therapie mit Levodopa, haben Oleh Hornykiewicz weltweit bekannt gemacht. Seine Forschungen an frisch gefrorenen autopsierten menschlichen Gehirnen eröffneten eine neue Forschungsrichtung auf dem Gebiet der Neurologie und führten zur Entdeckung eines Zusammenhangs zwischen der Menge an Neurotransmittern und der Therapie. (35)

#### 3.1. Das Leben von Oleh Hornykiewicz

Im Buch „The History of Neuroscience in Autobiography“ beschreibt Hornykiewicz sein Leben als einfach und unkompliziert. Er wurde am 17. November 1926 geboren und wuchs in einer katholischen Familie auf. Seine frühe Kindheit verbrachte er in einer ländlichen Umgebung im Bezirk Sychiw, einem von sechs Bezirke in der westukrainischen Stadt Lemberg. Im Jahr 1933 übersiedelte er nach Lemberg und begann dort seine Ausbildung. (35)



Abbildung 6. Oleh Hornykiewicz (35)

Am 1. September 1939 endete seine sorglose und glückliche Kindheit. Dank der österreichischen Vorfahren der Mutter floh er als dreizehnjähriger Junge mit seiner ganzen Familie nach Österreich. Nach erfolgreichem Abschluss der Sprachprüfung setzte Hornykiewicz seine Ausbildung in Österreich fort. Seine Sprachkenntnisse verschafften ihm Zugang zu einer neuen Welt des schriftlichen Wissens, der Literatur und der Poesie. (35)

Im Oktober 1945 ergab sich für Oleh Hornykiewicz die Gelegenheit das Medizinstudium zu beginnen. Bei der Wahl seines Studiums ließ er sich von seinem älteren Bruder, einem Arzt, inspirieren. Medizinische Einrichtungen und Schulen in Wien lagen in Trümmern. Da die bezahlten Plätze im städtischen Krankenhaus begrenzt waren, versuchten die Studenten, den Titel "Dr.med" so schnell wie möglich zu erlangen. Hornykiewicz hatte es geschafft, eine Arbeitsstelle im städtischen Krankenhaus zu bekommen. (35)

Drei Professoren haben am meisten zur Forschungskarriere Hornykiewiczs beigetragen: Friedrich Wessely, Professor für Chemie für Medizinstudenten, Friedrich Ehmann, Professor für Neuroanatomie und Hirnentwicklung, und Franz von Brücke, Professor für Pharmakologie und Toxikologie. (35)

Nach Abschluss seines Studiums im Juli 1951 wechselte er an das "Pharmakologische Institut der Universität Wien" unter der Leitung von Franz von Brücke. Das Institut hat eine große Besucherzahl aus der ganzen Welt empfangen. Der Besucherandrang war keine Überraschung angesichts der Forschungsaktivitäten, die das Institut eigenständig vorantrieb. Fast alle wichtigen Bereiche der Pharmakologie waren vertreten: das Herz und die Nieren, die motorische Endplatte, die Entwicklung der Muskelrelaxanzien, die Hormonforschung, die Pharmakologie des Zentralnervensystems und des Ketylamin usw. (35)

Dank eines britischen Stipendiums verbrachte Hornykiewicz die Zeit von September 1956 bis Februar 1958 in der Abteilung für Pharmakologie an der Universität Oxford. Diese Abteilung war zu diesem Zeitpunkt das produktivste pharmakologische Institut in England, an dem neue Forschungsprogramme und –Ideen umgesetzt wurden. Hornykiewicz erhielt Zugang zu den wichtigen Forschungsergebnissen und Laboratorien in Großbritannien. Er verbrachte die meiste Zeit im Labor von Hugh Blaschko, mit dem er intensiv zusammenarbeitete. Während der Abwesenheit von Hugh Blaschko untersuchte Hornykiewicz die Absorption von Adrenalin und Noradrenalin in den isolierten Blutplättchen. Die Aufmerksamkeit Blaschkos erregte Hornykiewicz mit seiner Theorie über das Dopamin. Die Substanz Dopamin war zu dem Zeitpunkt erst seit vier Jahren bekannt und wurde von Sir Henry Dale durch die Modifizierung

von 3,4-Dihydroxyphenylethylamin oder 3-Hydroxytyramin entdeckt. Bis dahin wurde Dopamin als metabolischer Vorläufer bei der Synthese von Noradrenalin im Körper angesehen. Hermann Blaschko war in Oxford der erste, der die funktionelle Bedeutung von Dopamin in Frage stellte. Er brachte seine Idee in einem Vortrag mit dem Titel "Stoffwechsel und der Vorrat an biogenen Aminen" zum Ausdruck. Hornykiewicz verdiente sich Böaschkos Vertrauen und konnte ihm auch experimentelle Beweise liefern. (35)

### 3.2. Hornykiewicz's Beitrag zur Entdeckung der Bedeutung von Dopamin

Der russische Neuropathologe Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff assoziierte im Jahr 1919 erstmals die Degeneration der Substantia nigra mit Paralysis agitans (Morbus Parkinson). (12) Der Verlust von dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der SN, verursacht einen Dopaminmangel in Putamen sowie in geringeren Mengen auch in dem Nucleus caudatus. (36) Dieser Dopaminmangel im Striatum bewirkt die neuronale Hyperaktivität des inneren Teils des Globus pallidus, da die hemmende Wirkung von Striatum auf diese Strukturen vermindert ist. Die sequenzielle Hemmung der betroffenen Teile von Thalamus erfolgt nacheinander, wodurch sich das Erregungsmuster vom Thalamus zum motorischen Kortex abschwächt. (37) Die vegetativen Symptome deuten darauf hin, dass auch andere Neurotransmitter des vegetativen Nervensystems mehr oder weniger betroffen sind. Basierend darauf finden wir eine verminderte Konzentration von Noradrenalin und eine verminderte Konzentration von Acetylcholin. (38) Bei Parkinson-PatientInnen ist auch ein gehemmter Serotonin-Gehalt in fast allen Hirnteilen festzustellen. (39)

Ende 1950 haben die Wissenschaftler bestimmt, dass zusätzlich zu den zwei bekannten Katocholaminen in den peripheren Organen des Körpers noch ein drittes Katocholamin – Dopamin besteht. Zu dem Zeitpunkt war bereits bekannt, dass der Neurotransmitter Dopamin aus Levodopa (L-DOPA) durch das Enzym L-DOPA-Decarboxylase erzeugt wird und deswegen ist die anfängliche Feststellung nicht mehr als eine unbedeutende Entdeckung dargestellt worden. Die große Überraschung war in der Tat die Entdeckung, dass in einigen peripheren Geweben fast die gleichen Mengen an Dopamin und Noradrenalin zu finden sind. Im Jahr 1957 war Blaschko in Oxford der erste, der die funktionelle Bedeutung von Dopamin in Frage stellte. Die darauffolgende experimentelle Forschung zeigte, dass Dopamin seine eigene physiologische Aktivität hat, unabhängig und andersartig von der, die Adrenalin und

Noradrenalin besitzen. Die These, dass Dopamin seine eigene physiologische Rolle hat, sollte experimentell nachgewiesen werden. Dies inspirierte Kathleen Montagu, eine englische Forscherin, am 5. August 1957 im Krankenhaus in Wickford, ein großes Experiment mit der Homogenisierung der Gehirne von Kaninchen, Schweinen, Ratten, Hühner und Menschen durchzuführen. Montagu fand in allen diesen Gehirnen das neue Ketocholamin und identifizierte es mit dem schon bekannten 3,4-dihydroxyphenyl-ethylamin (Dopamin). Diese Befunde haben erkennen lassen, dass Dopamin tatsächlich seine eigene physiologische Rolle in der Gehirnfunktion hat. (40)

Die Erkenntnis, dass Dopamin eine eigenständige physiologische Funktion besitzt, motivierte den Pharmakologen Hornykiewicz, nach der Heimkehr aus Oxford im Jahr 1958, im „Wiener Pharmakologischen Institut Wien“ seine Forschungen mit zentralwirkenden Medikamenten zu beginnen, um herauszufinden, wie diese das Dopamin-Level im Gehirn von Ratten beeinflussen. (40)

Dank der guten Ausbildung am “Pharmakologischen Institut der Universität Wien“, waren die Experimente für Hornykiewicz keine schwierige Aufgabe. Bei der Durchführung der Experimente verwendete er Iproniazid, den ersten in vivo wirksamen Monoaminoxidase-Inhibitor. Vorherige Hypothesen deuten darauf hin, dass die Hemmung des Metabolismus von Dopamin durch dieses Enzym die unspezifische vesodepressive Wirkung von Dopamin zunichtmachte. Er konnte jedoch das Gegenteil beweisen. Iproniazid potenzierte den Blutdruckabfall, dessen Anstieg durch Dopamin verursacht wurde. Hornykiewicz testete auch L-DOPA, die Aminosäure, aus der Dopamin im Körper gebildet wird. L-DOPA verhielt sich genauso wie Dopamin. Diese Ergebnisse überzeugten sowohl Hornykiewicz als auch Blaschko davon, dass Dopamin im Körper eine andere physiologische Funktion besitzt als Adrenalin und Noradrenalin. Sechs Monate nach dem Experiment war das Stipendium Hornykiewiczs in Oxford abgelaufen. Bevor er Oxford im Februar 1958 verließ und an das Institut für Pharmakologie in Wien zurückkehrte, riet Blaschko Hornykiewicz, seine Arbeit an Dopamin fortzusetzen, da dies seiner Meinung nach einer glänzenden Zukunft darstelle. Nach Blaschko`s Rat und Instinkt, dass Dopamin tatsächlich eine eigene physiologische Funktion hatte, fand er es wichtig, die Rolle von Dopamin im Gehirn zu untersuchen. (35)



Wie bereits dargestellt, hatte Kathleen Montagu am 5. August 1957 im Krankenhaus in Wickford, ein großes Experiment mit der Homogenisierung vollständiger Gehirne von Kaninchen, Schweinen, Ratten, Hühner und Menschen durchgeführt. Sie hatte in allen diesen Gehirnen das neue Ketocholamin-Dopamin gefunden. All dies führte zum Schluss, dass Dopamin tatsächlich eine eigene physiologische Rolle bei der Gehirnfunktion spielte. Im November 1957 folgte Hans Weil-Malherbe, Direktor des Runwell Laboratoriums, dem Bericht von Montagu, mit einer Studie über die intrazelluläre Verteilung von Dopamin in Kaninchenhirnen. (40)

Nach fast einem halben Jahrhundert und einer Vielzahl von Studien über Dopamin und L-DOPA, insbesondere von Forschungen, die sich mit den mit Reserpin behandelten Tiere befassten, versuchte Hornykiewicz einen Abschluss zu erreichen. (40) Kurz nachdem das Medikament Reserpin als Antipsychotikum zum Einsatz kam, führte er ein Experiment an Mäusen und Kanarienvögel mit diesem Medikament durch, das eine Abnahme der Konzentration von Dopamin und anderen Aminen bewirkte. Dieses führte jedoch zum weiteren Auftreten von Nebenwirkungen, die den Symptomen der Parkinson-Krankheit ähnelten. Die durch das Reserpin induzierte Akinese und Katalapsie konnten durch die i.v. Verabreichung von L-DOPA behoben werden. (41) Hornykiewiczs Entschlossenheit, die Rolle von Dopamin im Gehirn zu lösen, wurde unmittelbar nach seiner Rückkehr nach Wien im Februar 1958 durch verschiedene Veröffentlichungen unterstützt, wie z.B. die von Carlsson am 28. Februar 1958 veröffentlichte Studie und jene von Weil-Malherbe, die am 24. Mai 1958 erschien. Diese Veröffentlichungen bestätigten erneut die Existenz von Dopamin im tierischen Gehirn und wiesen nach, dass der Wirkstoff Reserpin die Dopaminmenge im Gehirn verringert und L-DOPA diese wieder erhöht. (35)

Nach seiner Rückkehr aus Oxford arbeitete Hornykiewicz als Universitätsassistent am Institut für Pharmakologie in Wien, was ihm ermöglichte, eine eigene Gruppe von Forschern zu bilden. In seiner ersten Studie untersuchte Hornykiewicz die Wirkung von Monoaminoxidasehemmern (z.B. Iproniazid, Harmin) und Wirkstoffen, die eine Katalapsie, d.h. eine tonische Kontraktion der gestreiften Muskeln bewirken können (z.B. Bulbocapnin, Chlorpromazin) und die Wirkung von Kokain auf den Dopaminspiegel in Rattengehirnen. Die Studie zeigte, dass nur Monomoaminoxidase-Hemmer die Menge an Dopamin des Gehirns erhöhten. Als Folge einer Studie von Marthe Vog im Jahr 1954 über Noradrenalin im Gehirn, folgte die Veröffentlichung von zwei weiteren Studien (Bertler und Rosergren) im Jahr 1959, über die Beobachtung der lokalen Verteilung von Dopamin in Gehirnen von Hunden und Menschen. Es erwies sich, dass

sich fast 80% der Gesamtmenge des Dopamins im Striatum nuclei caudate und Putamen befindet. Die veröffentlichten Studien gaben zum ersten Mal schriftlich bekannt, dass möglicherweise eine Verbindung zwischen ihren Beobachtungen und der Parkinson extrapyramidale Dysfunktion existierte.(35)

Diese Beobachtungen und Studien definierten Hornykiewicz`s Forschungsrichtung. Aufgrund dieser Erkenntnisse entschied er, dass es an der Zeit wäre, die Forschungen auch im klinischen Bereich durchzuführen. Dank seines Postdoktorandenstudiums in den frühen 1950er Jahren und den Studien zum Thema Dopamin / L-DOPA in Oxford und Wien, kannte er das Basalgangliensystem und das Gehirn sehr gut. Die Hornykiewicz kam auf die Idee, Beobachtungen aus dem Laboratorium mit den Tieren mit den Basalganglien des menschlichen Gehirns, insbesondere der Gehirne von PatientInnen mit der Parkinson-Krankheit zu verknüpfen, nachdem er im Jahr 1959 einen Bericht über Experimente von Bertler und Rosengren gelesen hatte. (35)

Zu der Zeit, als er mit der Arbeit an frisch autopsierten menschlichen Gehirnen anfang, waren die Studien über die chemisch instabilen Neurotransmittern, einschließlich Ketocholaminen und ihren relevanten Enzymen, noch sehr selten. Viele ältere Kollegen und namhafte Biochemiker waren der Meinung, dass Hornykiewicz mit den genannten Untersuchungen Zeit vergeude. Sie versuchten, ihm von diesem Experiment abzuraten. (35)

### 3.3. Das erste Experiment an menschlichen Gehirnen

Um das gesamte Projekt zu starten, musste Hornykiewicz eine ausreichende Quelle für frisch autopsierte menschliche Gehirne finden. Dank des größten Wiener Krankenhauses “Wien-Lainz“ unter der Leitung von Walther Birkmayer, in dem eine große Anzahl von Parkinson-PatientInnen untergebracht war, fand er die beste Quelle für die Parkinson-Forschung. Im April 1959, ungefähr acht Wochen nach den Berichten von Bertler und Rosengren über die Verteilung von Dopamin im Gehirn, erhielt der Hornykiewicz das erste Gehirn von einem Patienten, der an der Parkinson-Krankheit gestorben war. Hornykiewicz extrahierte Proben aus dem Nucleus caudatus und Putamen aus dem Gehirn des Patienten sowie Kontrollproben. Die Proben wurden dann einer einfachen “Euler und Hamberg color reaktion“ unterzogen – einer Methode, die auf den Unterschieden in der Jodbildung basiert. Anstelle der rosa Farbe, die auf den Kontrollproben auftrat und das Vorhandensein von Dopamin anzeigte, zeigte die Reaktion

bei der Hauptprobe eines Patienten mit Parkinson-Krankheit fast keine Spur von Rosa. Zum ersten Mal konnte er mit bloßem Auge einen Dopaminmangel im Gehirn von einem Parkinson-Patienten feststellen. Die Ergebnisse waren so eindeutig, dass keine kompliziertere und modernere Technologie erforderlich war. (35)

Die Studien über das menschliche Gehirn begannen 1959 und endeten 1960. Die Untersuchung umfasste die Gehirne von sechs Parkinson-PatientInnen, siebzehn Kontrollgehirne, zwei Gehirne mit Chorea Huntington, fünf Gehirne von PatientInnen mit extrapyramidalen Symptomen unbekannter Ätiologie und ein neonatales Gehirn. Die reduzierten Mengen von Dopamin im Nucleus caudatus und Putamen wurden nur in den sechs Gehirnen der PatientInnen mit Parkinson-Krankheit gefunden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden am 15. Dezember 1960 in der „Wiener Klinischen Wochenschrift“ veröffentlicht. Von diesem Zeitpunkt an lieferte diese Entdeckung eine rationale Grundlage für jede weitere Erforschung des Mechanismus, der Ursachen und der Behandlung der Parkinson-Krankheit.(35)

### 3.4. Levodopa als Therapie bei der Parkinson-Krankheit

Mitte Oktober 1960, zwei Monate nach dem veröffentlichten Bericht über die Entdeckung von Dopamin, verfolgte Hornykiewicz zunehmend die Idee, dass motorische Defizite bei der Parkinson-Krankheit durch den Ersatz des fehlenden Dopamins beseitigt werden könnten. . Zu dieser Zeit war Hornykiewicz zu einem Studienaufenthalt, in Hermann Blaschko`s Labor in Oxford. Ermutigt durch die Arbeitsatmosphäre, die in diesem Labor herrschte und die vorherigen Arbeiten zu Dopamin / L-DOPA, die er dort durchgeführt hatte, kam Hornykiewicz auf eine neue Idee und initiiert eine neue Fragestellung: *L-DOPA als Therapie bei der Parkinson-Krankheit?* (35)

Um seine Idee in die Tat umzusetzen, fehlte ihm die Hilfe eines Neurologen. Hornykiewicz hatte sich zweifellos für Walter Birkmayer entschieden, einen klinischen Neurologen mit einem scharfen diagnostischen Auge und Erfahrung in der experimentellen Forschung. Birkmayer war damals einer der Hauptneurologen in einem Altenheim in Wien und hatte Zugang zu zahlreichen Parkinson-PatientInnen (35)

Im Jahr 1960 stellte Hornykiewicz seine Idee einer klinischen Studie über die intravenöse Injektionen von 150 mg L-DOPA Birkmayer vor. Im Juli 1960 injizierte Birkmayer einem seiner PatientInnen L-DOPA intravenös. Die intravenöse Verabreichung von L-DOPA wurde aus wirtschaftlichen Gründen gewählt, da nur eine sehr geringe Dosis, etwa 2 g L-DOPA, erforderlich war. Ein weiterer Grund für die Wahl der intravenösen Methode war die Tatsache, dass L-DOPA bereits Anfang 1940 getestet und als sichere Methode eingestuft wurde. (35)

Die Wirkung von L-DOPA bei den ersten PatientInnen zeigte spektakuläre Ergebnisse. Akinesie, eine der schwersten motorischen Defizite, wurde fast unmittelbar nach der Verabreichung von L-DOPA reduziert. Hornykiewicz und Birkmayer begannen im Juli 1960 ihre erste klinische Studie mit L-DOPA. Im August desselben Jahres erstellten sie einen Dokumentarfilm über fünf mit L-DOPA behandelten PatientInnen, den sie acht Wochen später in ihrem ersten schriftlichen Bericht mit dem Titel „L-DOPA Effect bei der Parkinson-Akinese“ im November 1961 an die „Wiener Klinischen Wochenschrift“ zu Veröffentlichung sandten.(35)

Die ursprüngliche Beschreibung des „L-DOPA-Effekts“ lautete wie folgt: (40) Positive Effekte nach nur einer Verabreichung von L-DOPA waren eine vollständige Abschaffung oder bedeutende Linderung der Akinesia. Bettgebundene PatientInnen, die nicht imstande waren, sich zu setzen oder sich aus der Sitzposition auf die Beine zu stellen oder aus der Stehposition den ersten Gehschritt zu machen, übten nach der L-DOPA-Verabreichung diese Aktivitäten mit Leichtigkeit aus. Sie bewegten sich mit einwandfreien Bewegungen, konnten sogar laufen und springen. Die stimmlosen PatientInnen, die sich kaum mit Worten artikulieren konnten, wurden zu ganz normalen Personen, die sich klar und deutlich ausdrücken konnten. Für kurze Zeit war die theurapeutische Wirkung auf die Beweglichkeit der PatientInnen besser als die Wirkung von allen vergleichbaren Medikamenten. (42)

Am 10. November 1960 präsentierte Hornykiewicz auf einer Forschungssitzung der "Gesellschaft der Ärzte in Wien" erstmals seine Dopamin-Parkinson-Studie in Form eines Vortrags zum Thema "Biochemical-Pharmacological Foundations of the Clinical use of L-Dihydroxyphenylalanine in Parkinsonsm". Seinem Vortrag folgte eine Präsentation Birkmayers, der einen Dokumentarfilm präsentierte und klinische Beobachtungen kommentierte. (35)

Durch die i.v. Verabreichung von L-DOPA kam es kurzfristig zur hervorragenden Wirkung, aber wegen der kurzen Wirkungszeit, war eine Gruppe von WissenschaftlerInnen in Wien bereits zu Beginn der L-DOPA-Anwendung auf der Suche nach anderen Therapiemethoden. (41)

Sehr interessante Ergebnisse hinsichtlich der psychischen Gesundheit der PatientInnen wurden nach der Modifikation der Therapie auf L-DOPA pur mit langsam steigender Dosis erreicht. Eine ganze Reihe von PatientInnen erlebte schon vor der Reduktion der motorischen Symptome ein befreiendes Gefühl. Parallel dazu kam es zu einer Reduktion der Akinesie und der Bradyphrenie. Auch die Empfindlichkeit und die Stimmung der PatientInnen verbesserten sich stets. Nach mehr als zufriedenstellenden Ergebnissen kam es dann zu der Enttäuschung. Eine zunehmende Anzahl von PatientInnen litten an schweren Nebenwirkungen, die durch die reine L-DOPA-Therapie entwickelt wurden. Immer mehr PatientInnen verzichteten aus diesem Grund auf die Therapie. Bereits in den ersten drei Monaten wurden vierzehn Absetzungen der Therapie von ursprünglich vierzig behandelten Parkinson-PatientInnen registriert. Die Absetzung erfolgte wegen der dokumentierten schweren Magen-, Darm-, Herz-, Kreislaufnebenwirkungen oder sogar exogenen Psychose. (41)

### 3.5. Levodopa in Kombination mit anderen Medikamenten

Ein Forschungsteam im Bereich der Pharmakologie aus der USA entdeckte einen Inhibitor der aromatischen Aminosäure-Decarboxylase (L-Dopa-Decarboxylase) sog. Alpha-Methyldopa. Im Jahr 1960 zeigte dieser Inhibitor in einer klinischen Studie einen hypotonischen Effekt und deswegen wurde diese Alpha-Methyldopa in Kliniken als offizielles Medikament zur Senkung des Bluthochdrucks eingeführt. Das Forschungsteam setzte seine klinische Forschung auf der Suche nach noch besseren Inhibitoren fort, dies führte zu der Entdeckung von Benserazid. Nach der klinischen Erprobung von Benserazid folgte eine große Enttäuschung, weil für die Senkung des Blutdrucks sehr hohe Dosen des Medikaments (>10g/Tag) notwendig waren. Nach der Entdeckung und klinischen Prüfung anderer Inhibitoren, war das Ergebnis gleich, was dann zur Feststellung führte, dass die ursprüngliche Theorie fehlerhaft sei. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Hemmung der Decarboxylase eine ungenügende Methode war, um die Noradrenalin-Synthese zu hemmen. Zusätzlich zeigte sich, dass dieses Enzym keine Rolle bei der Synthese von Noradrenalin spielte. Die hypotonische Wirkung von Methyldopa wäre durch einen anderen Mechanismus und nicht durch die Hemmung der Decarboxylase erreicht. Im Jahr 1961

ging Birkmayer nach Basel und erzählte von unglaublichen Ergebnissen bei PatientInnen mit der Parkinson-Krankheit, denen auf das Drängen vom Hornykiewicz verordnete L-DOPA eingeschaltet wurde. Den PatientInnen wurden 50-100 mg L-DOPA in Form von Infusionen verabreicht. Dieses führte zu der Remission ihrer Akinesie. Es gab zwei mögliche Erklärungen dafür. Entweder spielte das Dopamin eine wichtige Rolle als Neurotransmitter im Bereich der Ganglien des Gehirns oder es gab ein Placebo-Effekt. Deshalb startete Birkmayer einen neuen Test, um diese Theorie zu überprüfen. Er verabreichte den PatientInnen L-DOPA in Kombination mit Benserazid. Nach ein paar Monaten kam Birkmayer zum Schluss, dass die Kombination von Benserazid und L-DOPA noch besser funktionierte, als L-DOPA allein. Kurz danach kam die Erklärung: Decarboxylasehemmer-Benserazid durchdrang die Blut-Hirn-Schranke sehr schlecht, was dazu führte, dass die Decarboxylierung von L-DOPA meist in der Peripherie gehemmt wurde und nur sehr wenig oder kaum etwas in dem Hirnparenchym angelangte. Dies führte weiter dazu, dass die Menge des Dopamins im Blut und damit auch im Gehirn erhöht wurde. Diese experimentellen Ergebnisse wurden im Jahr 1967 in „Nature“ veröffentlicht. (41)

Im Jahr 1967 haben Giuseppe Bartholini und Alfred Pletscher festgestellt, dass Decarboxylasehemmer Ro 4-4602 (= Benserazid) nicht in das Gehirn penetriert und die Decarboxylase nur in der Peripherie inhibiert. Diese wichtige Entdeckung hat zur Erkenntnis beigetragen, warum L-DOPA in Kombination mit Benserazid besser als allein wirkt und warum die niedrigeren Dosen benötigt wurden, um die Nebenwirkungen zu reduzieren. Bei der reinen L-DOPA-Verabreichung wurde der Großteil des L-DOPA in extrazerebralen Organen (in den Wänden des Darms, der Leber, den Niere) in Dopamin umgewandelt, weil es die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen konnte und somit jeden Effekt für die Behandlung verlor. Auch die Erhöhung der Konzentration des Dopamins in der Peripherie des Körpers führte zu verschiedenen Nebenwirkungen wie GIT-Störungen, Störungen der Zirkulation usw. In den Jahren 1967 - 1969 wurde die Erkenntnis der klinischen Studie über die Kombination und Verträglichkeit dieser beiden Medikamenten aus Wien, Genf und Zürich, bestätigt. (41)

Im Jahr 1970 fand das Bel-Air-Symposium in Genf statt, bei dem Wissenschaftler aus der ganzen Welt zusammenkamen. Auf dem Symposium wurde neben der fortdauernden Erforschung der Parkinson-Krankheit, auch über die neuen Therapiemöglichkeiten diskutiert. In diesem Zusammenhang wurde beschlossen, dass folgende Schritte notwendig seien:

- eine breite klinische Erprobung in den neurologischen Kliniken und Fachabteilungen
- Bestimmung eines optimalen Dosisverhältnisses zwischen L-DOPA und Decarboxylasehemmer
- weitere Untersuchungen der möglichen Nebenwirkungen und Sicherheitsmaßnahmen(41)

Nach der Einführung der Kombinationstherapie, d.h. L-DOPA + Decarboxylasehemmer, wurde eine entscheidende Reduktion der Nebenwirkungen, vor allem der Magen-Darm-Nebenwirkungen erreicht. Auch die erforderliche Dosis für die Behandlung konnte auf 20-30 % der ursprünglichen Dosis reduziert werden. (41)

Nach einem Schwund der postenzephalitischen Parkinsonismus, gab es einen Wechsel in der Altersgruppe, in der sich die Krankheit manifestiert. Die Beteiligung des Geschlechtes hat sich auch geändert. Parkinson-Krankheit ist heutzutage als Alterskrankheit bekannt und es ist eine gleiche Beteiligung beider Geschlechter festzustellen. Nach der Einführung der Computertomographie in der klinischen Diagnostik wurden bei einer systematischen Überprüfung von Parkinson-PatientInnen etwa 50 % der extranigralen Veränderungen, vor allem in Bezug auf die Hirnatrophie, festgestellt. Diese Veränderungen steigen auf der Frequenz mit dem Alter proportional an. Die PatientInnen mit der Hirnatrophie und vaskulärer Enzephalopathie reagieren auf L-DOPA schlechter und zeigen mehr Nebenwirkungen. (41)

Eine weitere Untersuchung ergab, dass die verstorbenen Parkinson-PatientInnen sich nicht von den überlebenden Parkinson-PatientInnen durch die Schwere ihrer Symptome unterscheiden, sondern durch das Vorhandensein und den Schweregrad der psychoorganischen Veränderungen. Die PatientInnen, die auf die L-DOPA Therapie weniger gut reagieren, haben häufiger nicht verwandte Parkinson–zerebrale-Befunde. Durch die L-DOPA-Therapie induzierte Psychosen traten häufiger bei älteren PatientInnen mit Demenz auf. All dies führte zum Schluss, dass der Erfolg der Behandlung durch die funktionellen Störungen des Gehirns bestimmt war. (41)

Als eine weitere Methode, die Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie mit L-DOPA und DDH (Decarboxylasehemmer) reduzieren sollte, ergab sich eine neue Therapie in der Kombination mit dem irreversiblen MAO-B-Hemmer = L-Deprenil. Diese Kombination von L-DOPA + DDH + L-Deprenyl zeigt einen Vorteil bei der Langzeitbehandlung von Morbus Parkinson, weil es den sog. Dopa-sparenden Effekt besitzt. Der Nachteil von L-Deprenil besteht darin, dass es irreversibel wirkt und Metabolite produziert. Deswegen wurde eine große Hoffnung auf den neuen MAO-B-Inhibitor – Ro 16-6491 gelegt, welcher keine Metaboliten produzieren sollte und reversibel wirken würde. Weitere Studien haben gezeigt, dass Ro 16-6491 bei Mäusen und Ratten nach oraler Verabreichung in Kombination mit L-DOPA und Benserazid die Produktion von Dopamin im Gehirn fördert. (41)

Für eine optimale Parkinson-Therapie ist eine konstante Dopaminkonzentration im Plasma wünschenswert. Die Tatsache, dass Dopamin im Striatum hauptsächlich durch MAO-B metabolisiert wird, führte dazu, dass viele Kliniken L-DOPA mit irreversiblen MAO-B-Hemmer = L-Deprenyl kombinieren und somit den DOPA-sparenden Effekt erhalten. Ro 16-6491, ein neuer Inhibitor von MAO-B, der im Gegensatz zu dem L-Deprenyl reversibel wirkt und keine aminartige Metaboliten produziert, ist ein Kandidat für eine verbesserte Kombinationstherapie. (41)

### 3.6. Dopamin als Neurotransmitter mit eigener physiologischer Funktion

Trotz aller Hinweise aus Tierversuchen und Tests mit Reserpin und Experimenten am menschlichen Gehirn dauerte es viele Jahre, bis Dopamin als Neurotransmitter im Gehirn mit eigener physiologischer Funktion erkannt werden konnte. Der Hauptgrund für die Vernachlässigung von Dopamin im Gehirn war eine Diskussion im Jahr 1956 zwischen Bernard Brodie und Arvid Carlsson über die Erklärung der zentralen sedativen Wirkung von Reserpin. Brodie beharrte auf der Serotonin-Hypothese, während Carlsson einen noch wichtigeren Grund für die Rolle des Kotocholamins im Gehirn sah. Es ist schwer zu verstehen, warum sie aufgrund der Erkenntnisse über Dopamin aus den Jahren zwischen 1957 und 1960 die Debatte nicht sofort beendet oder zumindest in eine "Serotonin-Dopamin"-Debatte umgewandelt haben. Die Debatte dauerte bis Mitte der 1960er Jahre, wobei Dopamin abgelehnt oder zusammen mit Noradrenalin in „Kotocholamine“ eingestuft wurde. Sogar die entscheidende und offensichtliche Rolle von Dopamin, beim durch Reserpin induzierten Parkinson sowie bei der



Parkinson-Krankheit, wird seit mehreren Jahren diskreditiert. Dies geschah, indem behauptet wurde, dass der direkte (synthetische) Noradrenalin-Vorläufer 3,4-Dihydroxyphenylserin eine zentrale Funktion ähnlich der von Dopamin besitzt. (35)

Hornykiewicz war mit dem Umstand unzufrieden, dass sich so viele bedeutende Personen mit der Debatte beschäftigten. Um die Parkinson-Krankheit und den durch Reserpin ausgelösten Parkinsonismus zu erklären, musste nach seiner Ansicht kein anderes Monoamin in Betracht gezogen werden, sowohl Serotonin als auch Noradrenalin. Glücklicherweise konnte Hornykiewicz zwei neue Verbündete gewinnen: Theodore (Ted) Sourkes und Guy Everett. Ted Sourkes war ein Forscher für Ketocholamine aus Montreal. Zusammen mit dem Neurologen Andrea Barbeau (Universität Montreal) beobachtete er im Jahr 1961 bei den Parkinson-PatientInnen eine niedrige Dopamin-Extraktion im Urin. Infolgedessen schlug er Barbeau (unabhängig von den Forschern in Wien) eine orale Verabreichung von L-DOPA vor. In der Folge konnten Sourkes und der Neurophysiologe Louis Poirier (Universität Quebec City) erstmals in der Geschichte nachweisen, dass eine Schädigung der Substantia nigra zur Entwicklung von Parkinson-Symptomen führt, was auf einen Verlust von Dopamin im Striatum und den gesamten Weg von nigrostriatalem Dopamin hinweist. Ein weiterer wichtiger Verbündeter, Guy Everett, war ein in Chicago ansässiger Neuropharmakologe. Everett hat in einer Reihe von pharmakologischen Studien gezeigt, dass das motorische Verhalten direkt von der Kontrolle der Dopamin-Freisetzung im Gehirn abhängt, ohne dass Noradrenalin gestört wird. Da sowohl Sourkes als auch Everett bedeutende und hoch angesehene Wissenschaftler waren, konnten ihre Beobachtungen nicht unbemerkt bleiben. Dank ihres Anteils an der Forschungsthematik wurden immer mehr Entscheidungen zugunsten des Dopamins und der Levodopa-Therapie getroffen. (35)

Mit Hilfe von Hanno Bernheimer, Forscher und Arzt aus Wien, sammelte Hornykiewicz zahlreiche Beweise für die Existenz eines nigrostriatalen Dopaminwegs im menschlichen Gehirn, der zu diesem Zeitpunkt nur bei Tieren nachgewiesen werden konnte. Es gelang ihnen, durch Messung der Metaboliten von Dopamin nachzuweisen, dass bei der Parkinson-Krankheit die verbleibenden Dopamin-Neuronen im Striatum überaktiv waren. Darüber hinaus verglichen sie in einer großen kollaborativen Studie das Ausmaß der Schädigung der SN mit dem Verlust von Dopamin in Striatum und stellten so einen eindeutigen Zusammenhang zwischen mehreren Parkinson-Symptomen und einem Dopaminmangel in Striatum her. Im Rahmen der weiteren Zusammenarbeit mit Hans-Jörg Lisch, der im Jahr 1966 Bernheimer ersetzte, verfolgte Hornykiewicz die Richtung der nigrostriatalen Bahn und der Dopamin-Neuronen im

menschlichen Gehirn, indem er die Verteilung von Homovanillinsäure untersuchte. Alle diese Studien haben gezeigt, dass L-DOPA bei Parkinson-PatientInnen eine spezifische Wirkung hervorruft, die nicht auf die Wirkung eines anderen Katocholamins oder einer L-DOPA-ähnlichen Substanz zurückzuführen ist. (35)

### 3.7. Dopaminmangel im Striatum als Ursache der Parkinson-Krankheit

Trotz der Sprachbarriere erhielt Hornykiewicz viele Briefe von Wissenschaftlern, Pharmakologen, Neurologen und vielen anderen bedeutenden Personen aus der ganzen Welt, die nach weiteren Informationen über die Veröffentlichungen der gesamten Beobachtungen von 1961 in deutscher Sprache fragten. Bill Clark, ein Biochemiker und Psychopharmakologe aus Los Angeles, forderte im Jahr 1964 postalisch den Dokumentarfilm über Levodopa an, den er seinem Freund, dem Neurologe Charles Markham, zeigte. Markham war der erste Arzt in den USA, der seinen Patienten oral L-DOPA verabreichte. Im Jahr 1966 folgte der Brite Donald Calne diesem Vorbild. Im Jahr 1973 demonstrierte Calne als erster Arzt die Antiparkinson-Wirkung von Bromocriptin, dem ersten klinisch eingesetzten Dopaminagonisten. Den zahlreichen Briefen folgten Besuche von Wissenschaftlern aus der ganzen Welt. Im Anschluss hieran stellte Hornykiewicz fest, dass sich der Einsatz von L-DOPA auf der ganzen Welt ausbreitete. Hornykiewicz hat seitdem viele Einladungen zu wichtigen Veranstaltungen erhalten. Er hielt ein Seminar in Kanada, besuchte das Columbia-Symposium in New York und viele andere Veranstaltungen. Mel Yahr, der Hauptorganisator des Columbia-Symposiums, war der erste Neurologe weltweit, der (zwischen 1968 und 1969) die Wirkung von L-DOPA in einer Doppelblindstudie untersuchte. (35)

Das Treffen in New York markierte auch den Beginn der Zusammenarbeit zwischen Sidney Udenfriend (einem US-amerikanischen Biochemiker und Pharmakologen) und Hornykiewicz. Zu dieser Zeit untersuchte Udenfriend zum ersten Mal in der Geschichte das Enzym Tyrosin-Hydroxylase. Er erklärte sich bereit, die Enzymmenge in einem gesunden menschlichen Gehirn und in dem Gehirn mit Parkinson-PatientInnen zu messen. Für einige Monaten versorgte Hornykiewicz Udenfriend mit postmortalem Hirnmaterial. Leider gab es zu dieser Zeit zu viele technische Probleme bei der Messung von Enzymen in menschlichem Gehirnmaterial, die nicht gelöst werden konnten. Trotz der Probleme setzten Hornykiewicz und Udenfriend ihre freundschaftliche Beziehung fort und teilten nach einigen Jahren den Preis für die Forschung (Research Award of the City of Hope National Medical Center, Duarte (Los Angeles)). (35)

Im Jahr 1967 nahm Hornykiewicz die Gelegenheit für einen Neuanfang an der University of Toronto an. Ihm wurde die Position des Leiters der, zu der Zeit noch nicht besetzten, psychopharmakologischen Abteilung angeboten. (35)

Kurz nach seiner Ankunft wurde er zum Professor für Pharmakologie und später für Psychiatrie ernannt. Unmittelbar nach seiner Ankunft wurde er außerdem zu zahlreichen Vorträgen, Forschungsseminaren, Ausschusssitzungen für die Organisation, Kongressen und Symposien auf dem gesamten nordamerikanischen Kontinent eingeladen. So hatte er die Gelegenheit, praktisch jede prominente Person der Neurowissenschaft in Nordamerika zu treffen wie z.B.: Milton Wexler "Hereditary Disease (H.D.) Foundation" in Los Angeles; Sam Belzbergs "Dystonia Research Foundation" mit John Menkes (Los Angeles) als Forschungsdirektor; das "Committee to Combat Huntington's Disease" in New York mit Marjorie Guthrie. (35)

Leider wurde die gesamte Dopaminhypothese erneut von Forschern in Frage gestellt, die der Ansicht waren, dass die Theorie in Bezug auf Dopamin und Parkinson zu einfach sei und dass die Dopaminsubstitution als Erklärung für den Levodopa-Wundereffekt nicht glaubhaft sei. Der Misserfolg mehrerer Forscher, die signifikante Aktivität von DOPA-Decarboxylase, dem für die Dopaminbildung verantwortlichen Enzym, im menschlichen Gehirn festzustellen, begründete die Skepsis vieler Wissenschaftler. Bedingt durch diese Zweifel wollte Hornykiewicz mit Hilfe eines motivierten Ph.D. Studenten, Kenneth G. Lloyd, die Existenz von DOPA-Decarboxylase im menschlichen Gehirn beweisen. Durch Überwachung und Messung der Aktivität von Tyrosinhydroxylase im menschlichen Gehirn konnten sie nachweisen, dass DOPA-Decarboxylase im menschlichen Gehirn in ähnlichen Mengen wie bei anderen Säugetieren in analoger regionaler Verteilung vorhanden ist. Sie zeigten auch, dass diese beide Dopaminenzyme in geringeren Mengen im Gehirn von PatientInnen mit Parkinson-Krankheit vorhanden waren. Diese Feststellung war notwendig, um die Theorie einer abnormalen mysteriösen Synthese von Ketylamin zu annullieren. Ermutigt durch diese Ergebnisse demonstrierten Hornykiewicz und der Student weiterhin eine Dopaminsubstitution mit L-DOPA. Sie taten dies, indem sie direkt zeigten, dass bei den PatientInnen, die mit Levodopa behandelt wurden, höhere Mengen an Dopamin im Striatum als bei unbehandelten PatientInnen zu finden waren. Mit der Veröffentlichung dieser Studie im Jahr 1975 wurden alle Zweifel an der L-DOPA-Therapie und der Dopaminsubstitution verworfen. (35)

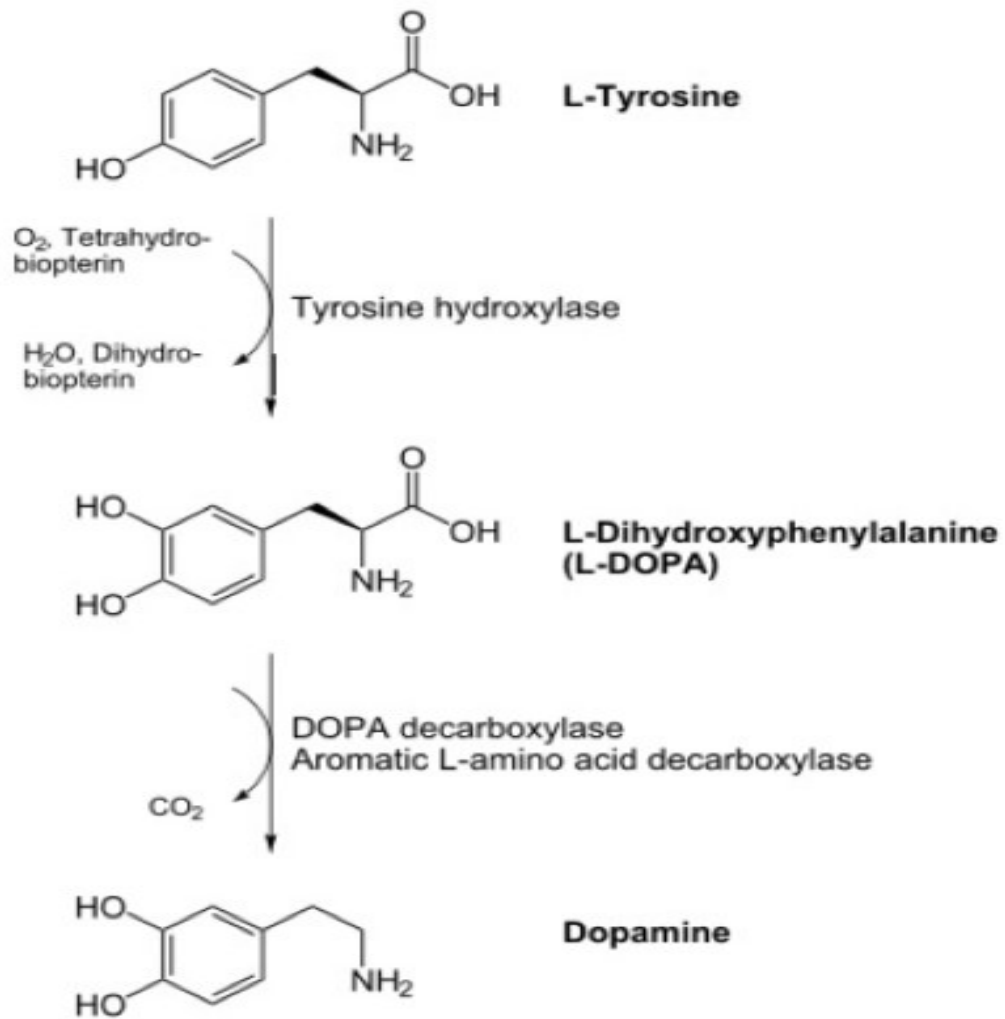


Abbildung 7.: Dopaminsynthese (43)

Bildlegende: Die Dopaminsynthese findet im Körper des Neurons statt und beginnt mit der Umsetzung der nicht-essentiellen Aminosäure Tyrosin in L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) durch das Tyrosinhydroxylase - Enzym. Das DOPA-Decarboxylase - Enzym katalysiert die Decarboxylierung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin zu Dopamin. (43)

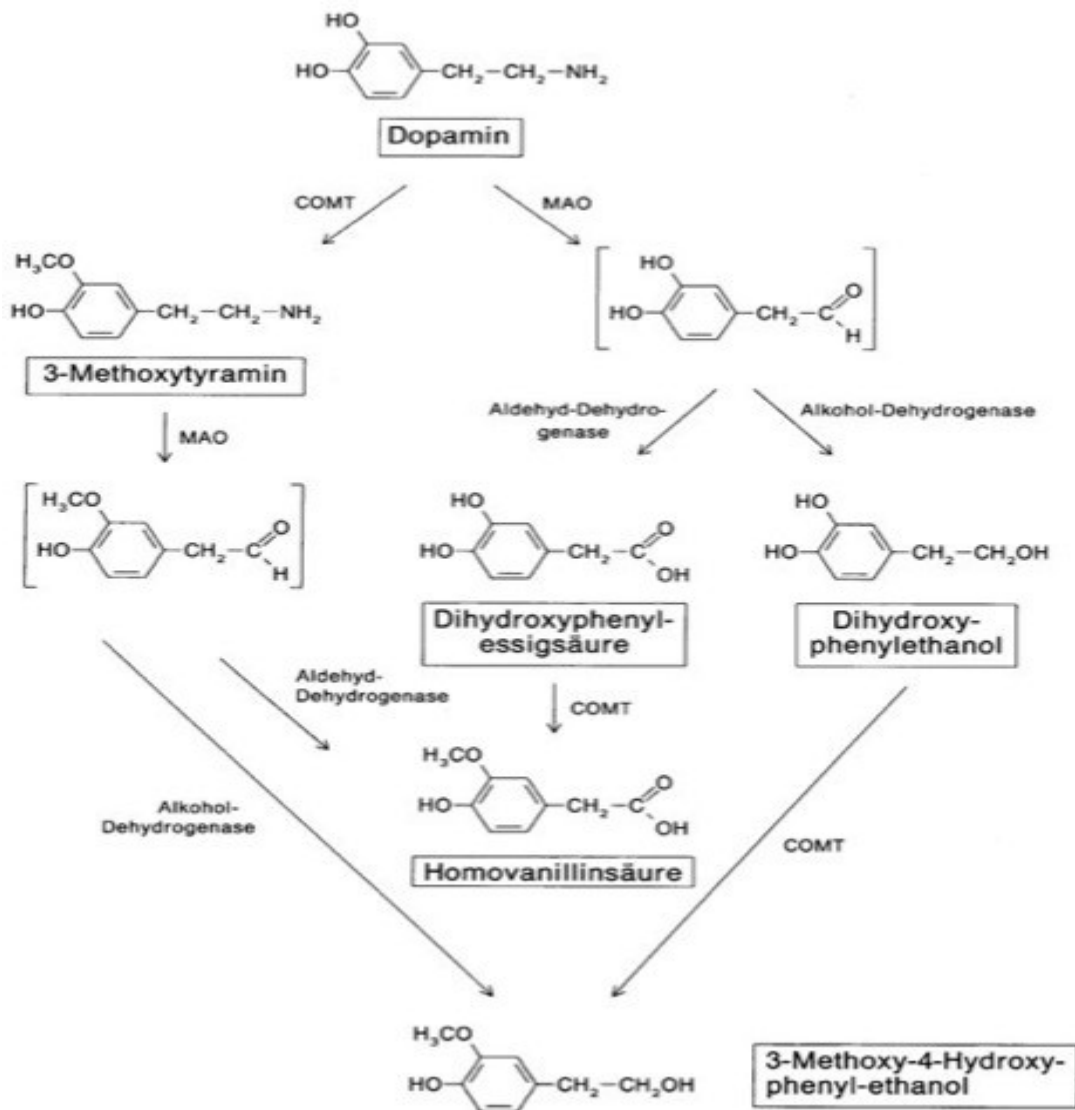


Abbildung 8.: Dopamin-Abbau (44)

Bildlegende: Bei den beiden wichtigsten Inaktivierungs- und Abbauprozessen von Dopamin handelt es sich um eine oxidative Desaminierung durch das Enzym Monoaminoxidase B (MAO-B) zum Metaboliten 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) oder durch Methylierung mit Catechol-O-methyltransferase (COMT) in 3-Methoxytyramin. Letztendlich wird Homovanillinsäure gebildet. (45)

Im Jahr 1976 kehrte Hornykiewicz aus familiären Gründen an das Hauptinstitut für biochemische Pharmakologie der Universität Wien zurück. Bereits zu Beginn seiner Arbeit in Wien widmete er sich vor allem der Erforschung von Neurotoxinen und den Mechanismen der Neurodegeneration. Drei Neurotoxine wurden untersucht: Kainsäure, Ethylcholinaziridinium (AF64A) und 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP). (35)

MPTP, ein Parkinson-Symptom induzierendes Neurotoxin, wurde in Zusammenarbeit mit Christian Piffl, Neuropharmakologe aus Wien, untersucht. Sie zeigten die Wirkung dieses Toxins auf mehrere Neurotransmitter im Gehirn zusätzlich zu Dopamin. (35) Klinisch präsentieren sich die PatientInnen mit allen Kardinalsymptomen des idiopathischen Parkinson-Syndroms: Rigor, Tremor und Akinese. Auch das Ansprechen auf Levodopa in der Behandlung spricht für wesentliche Parallelen zu dem idiopathischen Parkinson-Syndrom. (46) Piffl erforscht in Zusammenarbeit mit Hornykiewicz den spezifischen Transporter von Dopamin durch die Zellmembran, um das gesamte Phänomen der Neurodegeneration zu erklären. (35)

Im Jahr 1980 forschte Hornykiewicz gemeinsam mit seinen Kollegen Christian Piffl, Heide Hörtnagl, Walter Kobinger sowie Ludwig Pichler vom pharmakologischen Labor des „Vienna's Ernst Boehringer Research Institute“. Das Ergebnis dieser Zusammenarbeit war die Einführung einer neuen Klasse von (nicht-ergolinen) direkten Dopaminagonisten in die Behandlung der Parkinson-Krankheit. (35)

Dank einer ganzen Reihe gefrorener menschlicher Gehirne, die während einer zehnjährigen Amtszeit an den Instituten in Toronto gesammelt wurden, konnte die Forschung beginnen. Die Arbeit an diesem Material begann ursprünglich unter der Anleitung von Ken Lloyd. Nach Lloyds Weggang im Jahr 1978 bot Hornykiewicz dessen Platz Fred Lowy, einem kanadischen Psychiater, an. Lowy gefiel die Forschungsidee und er errichtete ein Labor zur Erforschung menschlicher Gehirne. Somit begann ein zehn Jahre dauernder Erfahrungsaustausch zwischen Wien und Toronto. Im Jahr 1980 wechselte Stephen Kish von Vancouver zu Hornykiewicz und übernahm die Verantwortung für den täglichen Betrieb im Labor. (35)

In einem Labor, in dem Untersuchungen am menschlichen Gehirn durchgeführt wurden, konzentrierten sich Hornykiewicz und seine Kollegen zunächst auf die Funktion und Wirkung von Dopamin und anderen Neurotransmittern (einschließlich Serotonin, Noradrenalin, GABA, Glutamat und Cholinacetyltransferase) bei anderen Erkrankungen des Gehirns, die jedoch ähnliche oder gleiche Symptome wie Parkinson aufwiesen. Die Forschung hat ein neues Rätsel aufgetan: *Ist der Dopaminverlust bei der Parkinson-Krankheit konstant, mit einem konstanten*

*Muster oder ist er immer noch unvorhersehbar, wie es bei verschiedenen ursächlichen Faktoren zu erwarten wäre?* Die Untersuchungen durch eine tiefe inter- und subregionale Analyse des Dopaminmusters im Striatum von Parkinson-PatientInnen haben gezeigt, dass die Parkinson-Krankheit tatsächlich ein sehr charakteristisches und konstantes Muster der Dopaminteilung in dem Striatum des Gehirns zeigte. Da keine andere Hirnerkrankung mit Parkinson-Symptomen ein ähnliches Muster aufwies, sind Hornykiewicz und seine Kollegen zu dem Schluss gekommen, dass die Parkinson-Krankheit eine spezifische Ätiologie besitzt. Indem sie das Muster von Dopamin im Striatum durch den normalen Alterungsprozess untersuchten, konnten sie auch die Hypothese einer möglichen Ätiologie der Parkinson-Krankheit widerlegen, die durch den normalen Alterungsprozess von Dopamin-Neuronen in der SN verursacht wird. (35)

Neben Steve Kish, der viele der Aufgaben Hornykiewiczs erfolgreich übernahm, waren noch weitere Wissenschaftler für den Erfolg des Labors verantwortlich. Vivian Rakoff spielte eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung des Labors und unterstützte Hornykiewicz und seine Kollegen. Aber Rajput, Leiter der Abteilung für Neurowissenschaften an der Universität von Saskatoon, versorgte Hornykiewicz über einen Zeitraum von zwanzig Jahren mit Hirnmaterial, ohne das die Forschung am menschlichen Hirn undurchführbar gewesen wäre. (35)

Im November 1991 erhielt Hornykiewicz an der Universität von Toronto im Alter von 65 Jahren den Titel eines emeritierten Professors. (35) Professor Emeritus ist ein Ehrentitel, der verdienstvollen Universitätsprofessoren im Ruhestand verliehen wird, die sich in ihrer wissenschaftlichen oder künstlerischen Arbeit besonders hervorgetan haben und in der Entwicklung und Weiterentwicklung der Universität besondere Verdienste erlangt haben. (47) In Wien erhielt er im Jahr 1995 denselben Titel. (35)

Nach seiner Nominierung für den Nobelpreis für Medizin im Jahr 2000 erhielt Hornykiewicz Unterstützung von über 250 Neurowissenschaftlern, die einen offenen Brief an das Nobelpreiskomitee für Medizin schickten. (48) Der Brief umreißt die Bedeutung seiner Arbeit für die Erforschung der Parkinson-Krankheit und besagt unter anderem: „Heute, 40 Jahre später, ist Levodopa das wirksamste Heilmittel für die Parkinson-Krankheit. Aufgrund der direkten Auswirkungen von Levodopa hat sich die Lebensqualität von mehr als 31 Millionen Parkinson-Patienten verbessert.“ (48)

#### 4. Die Anwendung von Levodopa bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms-Präsentation und Analyse von vier Studien, entstanden in den Jahren 1961-1969

Das bisher dargestellte Wissen legt den Grundstock, um nun den Einsatz von Levodopa bei Menschen zu erörtern. In diesem Teil der Arbeit sollen vier Studien zur Anwendung von Levodopa verglichen und analysiert werden, um den Fortschritt in der Behandlung der Parkinson-Krankheit aufzuzeigen, der in einer Zeitspanne von der ersten Anwendung von i.v. Levodopa, bis zur Erlangung einer wirksamer Dosis von Levodopa per os gemacht wurde. Die Studien werden entsprechend ihres Veröffentlichungsdatums aufgeführt. Die ersten drei Studien stammen von Birkmayer und Hornykiewicz und die vierte Studie von M. Yahr und Mitarbeitern, mit denen Hornykiewicz eine enge und freundschaftliche Beziehung pflegte.

##### 4.1. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia (Der L-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinesie)

Diese Studie wurde im November 1961 in der klinischen Wochenschrift mit dem Titel "L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia (42)" von Birkmayer und Hornykiewicz veröffentlicht.

Die Studie befasste sich mit mittelschweren und schweren Fällen von postenzephalitischem Parkinsonismus und Parkinson-Syndrom. Levodopa wurde wie von Degkwitz et al. in kochender Salzlösung NaCl gelöst und in Dosen von 50, 100 und 150 mg vorsichtig i.v. injiziert. Die kurzzeitige Wirkung einer i.v. Levodopa-Anwendung war ein vollständiges Verschwinden oder eine Reduktion der Akinesie. PatientInnen, die bettlägerig waren und nicht sitzen konnten, PatientInnen, die nicht aus der Sitzposition aufstehen konnten, und PatientInnen, die nicht in der Lage waren, sich zu bewegen, konnten alle diese Aktivitäten nach der Anwendung von Levodopa problemlos durchführen. Die PatientInnen konnten normal laufen, rennen und springen. Die aphonische Sprache – durch Palilallia undeutliche Sprache und unklare Artikulation – wurde nach der Levodopa-Verabreichung so kräftig und deutlich wie bei einer gesunden Person. Die Patienten konnten für kurze Zeit motorische Aktivitäten



ausführen, die durch keine andere bekannte Substanz erreicht werden konnten. Eine einzelne Dosis von Levodopa zeigte keine wesentliche Wirkung auf Rigor und Tremor. Der Levodopa-Effekt erreichte innerhalb von 2-3 Stunden seinen Höhepunkt und hielt in abnehmender Intensität etwa 24 Stunden an. Bei einigen PatientInnen, insbesondere in milden Fällen, blieb die motorische Aktivität über einen längeren Zeitraum bestehen. Der DOPA-Effekt war dosisabhängig: 50 mg Dosis zeigte die schwächste und 150 mg Dosis die stärkste antikinetiche Wirkung. Die berichteten Nebenwirkungen, insbesondere bei höheren Dosen (150 mg) und einer schnellen intravenösen Anwendung waren starkes Schwitzen und Übelkeit. Der Blutdruck erhöhte sich nach der Verabreichung von Levodopa um durchschnittlich 10 bis 20 mm Hg und die Herzfrequenz um etwa 10 Schläge pro Minute. Eine zusätzliche Injektion von 1000 mg Vitamin C und 300 mg Vitamin B6 verbesserte die Wirkung von Levodopa nicht. Eine Prämedikation von Patienten mit MAO-Hemmern (Marplan / Hoffmann La Roche) verstärkte und verlängerte die antikinetiche Wirkung von Levodopa und schien für die zukünftige Behandlung vielversprechend. (49)

#### 4.2. Der L-Dioxyphenylalanin (L-DOPA)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese

Diese Studie wurde am 21. Juli 1962 mit dem Titel "Der L-Dioxyphenylalanin (L-DOPA) - Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese (50)" von Birkmayer und Hornykiewicz veröffentlicht.

Aufgrund des im Jahr 1961 gezeigten Levodopa-Effekts führten Hornykiewicz und Birkmayer eine neue Studie durch, um den Mechanismus der Levodopa-Wirkung zu erforschen und die praktische Anwendbarkeit zu überprüfen. Die Studie umfasste hospitalisierte PatientInnen, die entweder an Morbus Parkinson oder an postenzephalitischem Parkinson erkrankt waren. Während der Studie wurde bei allen PatientInnen eine konventionelle Anti-Rigor- und Tremorthherapie aufrechterhalten (50). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1. dargestellt.

Die Studie umfasste 227 Patienten, die mit verschiedenen Substanzen behandelt wurden, um den Wirkungsmechanismus von Levodopa besser zu erklären, den besten Verabreichungsweg zu bestimmen, ihre Wirkung gegenüber den Wirkungen anderer Substanzen zu ermitteln und die Möglichkeit einer Verstärkung ihrer Wirkung bei Verabreichung in Kombination mit

anderen Substanzen abzuklären. Die Wirkung von Levodopa sowie die Wirkung anderer Substanzen auf die Parkinson-Symptome und die Nebenwirkungen der Therapie sind in der folgenden Tabelle dargestellt. (50)

*Tabelle 1.: Wirkung verschiedener Substanzen auf die Parkinson-Symptome(50)*

<b>Medikation / Dosierung</b>	<b>Zahl der Fälle</b>	<b>Kinetischer Effekt</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>D-DOPA, 50-100 mg i.v.</b>	4	0	/
<b>Dopamin, 5-10 mg i.v.</b>	5	0	Kopfschmerzen, Blutdrucksteigerung
<b>L-DOPA, 50-150 mg i.v.</b>	21	+ bis +++	Übelkeit, Erbrechen, Kollaps
<b>L-DOPA, 100 mg oral oder rektal</b>	15	+ bis +++	/
<b>L-DOPA 50 mg + Vit.B6 300 mg i.v.</b>	7	+ bis +++	Übelkeit, Erbrechen, Kollaps
<b>Marplan, 30 mg tgl. oral, nach 2 Wochen L-DOPA 50 mg i.v.</b>	15	+ bis +++	Nach der 4. L-DOPA Infusion: starkes Erbrechen, Kollaps
<b>Marplan, 20 mg tgl. oral, nach 2 Wochen L-DOPA 100 mg tgl. oral</b>	4	+ bis +++	Leichte Übelkeit
<b>Marplan, 20 mg tgl. oral, nach 2 Wochen L-DOPA 100 mg tgl. rektal</b>	4	++	/

<b>Ro-4/2637, 25 mg, 3 x tgl. nach 10 Tagen L-DOPA 50 mg i.v.</b>	15	+ bis +++	Nach der 4. L-DOPA Infusion: Übelkeit, Erbrechen, Kollaps
<b>Ro-4/2637, 25 mg, 3 x tgl. L-DOPA, 100 mg tgl. oral</b>	10	+	Leichte Übelkeit
<b>Ro-4/2308, 25 mg, 3 x tgl. 50 mg L-DOPA i.v.</b>	8	+ bis +++	Nach der 4. L-DOPA Infusion: Übelkeit, Erbrechen, Kollaps
<b>Ro-4/2308, 25 mg, 3 x tgl. 100 mg L-DOPA oral</b>	5	+	Leichte Übelkeit
<b>Ro-3/1620, 1 Tabl. 3 x tgl., nach 2 Tagen L-DOPA 50 mg i.v.</b>	8	+ bis +++	Nach der 4. L-DOPA Infusion: Übelkeit, Kollaps

Der Beurteilung des kinetischen Effektes wurde folgende Bewertungsskala zugrunde gelegt:  
 - - - = völlige Unbeweglichkeit; - - aktive Beweglichkeit der Extremitäten; - = selbständiges Aufsetzen im Bett; +/- = langsames Aufstehen ohne Gehfähigkeit; + = langsames Aufstehen, langsames Gehen; ++ = rasches Aufstehen, keine Startschwierigkeiten, vorhandene Mitbewegungen, deutliche Sprache, keine Propulsion (guter kinetischer Effekt); +++ = freie Aktivität, vorhandene Mitbewegungen, Rock ausziehen, Knopf zumachen (sehr guter kinetischer Effekt). Die Ausgangslage der untersuchten Fälle schwankte von - - - bis +, d.h. die Parkinsonkranken, an denen der kinetische Effekt untersucht wurde, waren teilweise völlig unbeweglich (- - -), teilweise konnten sie langsam aufstehen und langsam gehen (+). Als kinetisch wirksam wurde eine Substanz nur dann bezeichnet, wenn sie eine Besserung um mindestens einen Grad in der obigen Bewertungsskala brachte. Bei der Austestung wurden nur PatientInnen mit einbezogen, die auf L-DOPA wiederholt einen reproduzierbaren kinetischen Effekt zeigten. (50)

21 PatientInnen wurden auf die gleiche Weise wie in der Studie von 1961 mit reiner Levodopa behandelt. Den PatientInnen wurden 50-150 mg Levodopa, gelöst in 200 ml NaCl, i.v. verabreicht. Die Wirkung von Levodopa wurde ungefähr 30 Minuten nach der i.v. Injektion erkennbar. Sie erreichte innerhalb von 2-3 Stunden ihren Höhepunkt und hielt in abnehmender Intensität etwa 24 Stunden an. Eine flüssigere Spontanmotorik blieb meist noch länger bestehen. Intravenöse Levodopa-Anwendungen zeigten eine sehr gute Wirkung auf die Akinesie und keine Auswirkung auf den Rigor. Der Tremor wurde in einigen Fällen verstärkt. In mildereren Fällen war die antikinetiche Wirkung von Levodopa stärker als bei älteren PatientInnen. Häufiger und schwerer auftretende Nebenwirkungen traten nach i.v. Levodopa-Anwendungen. Insbesondere nach wiederholter i.v. Applikation, verspürten PatientInnen sehr schnell den Drang zum Erbrechen, den Beginn des Schweißausbruchs, die Zunahme des Pulses; diese Erscheinungen dauerten bis zwei Stunden nach der Anwendung. (50)

Bei 15 PatientInnen wurde Levodopa oral oder rektal in einer Dosis von 100-200 mg einmal täglich verabreicht und zeigte im Wesentlichen die gleiche antikinetiche Wirkung wie i.v. Injektionen. Nebenwirkungen traten nach oraler oder rektaler Anwendung sehr selten auf. In einigen Fällen wurde über Übelkeit und Erbrechen berichtet.(50)

Bei neun PatientInnen wurde die Wirkung von D-DOPA sowie die Wirkung von Dopamin mittels i.v. Anwendungen überprüft. Da D-DOPA jedoch nicht zu Dopamin decarboxyliert wird und Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet, wurde keine antikinetiche Wirkung erhalten.(50)

Die Wirkung von Vitamin B6 auf Levodopa, d.h. die Wirkung dieser Kombination auf das Parkinson-Syndrom, wurde bei sieben PatientInnen erforscht. Es wurde nicht nachgewiesen, dass Vitamin B6 die Levodopa-Aktivität auf diese Weise beeinflusst.(50)

Bei 58 PatientInnen wurden verschiedene MAO-Hemmer verabreicht. Alle angewandten MAO-Hemmer zeigten eine klinische antikinetiche Wirkung auf. Verglichen mit der Wirkung von Levodopa wurde diese jedoch als sehr mäßig beschrieben.(50)

Bei 69 PatientInnen wurde Levodopa in Kombination mit verschiedenen MAO-Hemmern verabreicht. Alle MAO-Inhibitoren wurden oral verabreicht, während Levodopa i.v. injiziert wurde. Alle verwendeten MAO-Hemmer führten zu einer stärkeren und längeren Wirkung von

Levodopa. Die kinetische Wirkung von Levodopa konnte bereits mit 50 mg i.v. Levodopa-Applikation in einer Woche, erreicht werden. (50)

Von allen verwendeten Substanzen hat sich Levodopa als einziges Mittel erwiesen, das die Parkinson-Akinesie beeinflusst.(50)

#### 4.3. Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus

Diese Studie wurde am 15. September 1964 im Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift f. d. ges. Neurologie 206 mit dem Titel "Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus (51)" von Birkmayer und Hornykiewicz veröffentlicht.

Das Ziel dieses Berichtes bestand zunächst darin, die Erfahrung der dreijährigen Medikation von L-DOPA beim Parkinson-Syndrom mitzuteilen sowie die mögliche Wirkung einiger anderer möglichen Dopamin Vorstufen (Phenylalanin, p- und m-Tyrosin) auf die Parkinson-Symptome darzulegen.

Levodopa wurde leicht intravenös verabreicht, wobei die Ampullen, die 25 mg Levodopa in 5 ml Flüssigkeit enthielten, angewandt wurden. Levodopa in Ampullen hatte den Vorteil, dass die PatientInnen es wesentlich besser vertrugen als bisherige Infusionen nach Degkwitz, Frowein, Kulenkampff und Mohs 1960; die letztere Methode nahm auch weniger Zeit in Anspruch. Alle in diesem Bericht berücksichtigten PatientInnen erhielten eines der folgenden konventionellen Antiparkinson-Mittel: Trihexyphenidyl (= Artane), Beta-Dimethylaminoethyl-2-methylbenzhydryletherhydrochlorid. (= Disipal), Tropanbenzhydrylethermethansulfonat (= Cogentin), Beta-Diethylaminoethylbenzhydryletherhydrochlorid. (= Rigidyl) und (1'-Methylpiperidin-3'-methyl) Thioxanthenhydrochlorid. (= Tremaril); Das Absetzen eines der oben genannten Arzneimittel führte zu einer schweren Verschlechterung des Rigors, so dass dadurch der Anti-Akinese-Effekt des L-DOPA verschleiert wurde. Aus diesem Grund war es sehr wichtig, nur PatientInnen in die Studie aufzunehmen, deren Rigor und Tremor mit einem üblichen Anti-Parkinson-Mittel gut beherrscht wurde. Zusätzlich zu der oben genannten Routine-Therapie wurde jedem Patienten dauernd ein Monoaminoxidase-Inhibitor per os verabreicht; entweder Isocarboxazid (Marplan) 3 x 10 mg oder Nialamid (Niamid) 2 x 25 mg täglich. (51)

Mehr als 200 Parkinson-PatientInnen wurden drei Jahre lang mit Levodopa behandelt. Die PatientInnen erhielten während des genannten Zeitraums regelmäßig 1-2 x pro Woche 25 mg i.v. Levodopa. Ungefähr 20 % der PatientInnen zeigten eine allgemeine Verbesserung der Aktivität in Bezug auf Anti-Akinesie, die einen bis drei Tage nach der Levodopa-Verabreichung anhielt. In etwa 30% der Fälle zeigte Levodopa keine Wirkung auf die Akinesie. In 50 % der Fälle kam es zu einer Verbesserung eines speziellen Funktionsausfalls: nur eine Verbesserung der Propulsion, eine isolierte Verbesserung der aphonischen Sprache, der Amimie, der vorgebeugten Körperhaltung, eine größere motorische Wendigkeit usw. Einige PatientInnen lagen nachts nicht mehr vollständig starr im Bett, sondern konnten sich umdrehen und ihre ursprüngliche Lage wechseln. Sehr schwere, völlig immobile PatientInnen zeigten nach Gabe von Levodopa nur eine Verbesserung der Atmung und der Schluckfunktion.(51)

Die vollständige Wirkung trat meist nach 10 bis 30 Minuten auf, mit wenigen Ausnahmen bei PatientInnen, bei denen eine Zunahme der Beweglichkeit erst nach einem bis zwei Tagen oder erst nach einer ganzen Reihe von Levodopa-Injektionen eintrat. Gleiches galt für die Dauer der Wirkung: Sie variierte von einem bis zu fünf Tagen in abnehmender Intensität – nach einer Injektion.(51)

Phenylalanin und p-Tyrosin wurden als Vorstufen des Levodopa im Körper beobachtet; m-Tyrosin ist in der Lage, das Reserpin-Syndrom bei Tieren, insbesondere die Hypokinesie, analog zu Levodopa, zu eliminieren und es scheint, dass diese Substanz im Körper in Dopamin umgewandelt werden kann. Geleitet von dieser Idee und mit der Erwartung einer guten kinetischen Wirkung wurde den PatientInnen Folgendes verabreicht: 50 mg i.v. Phenylalanin; 200 mg i.v. p-Tyrosin und m-Tyrosin in einer Dosis von 40 mg. In keinem Fall wurde eine antikinetische Wirkung beobachtet. Der Funktionsausfall aller drei Substanzen beweist, dass die positive Wirkung von Levodopa real ist und dass kein Placebo-Effekt beteiligt sein kann. (51)

#### 4.4. Treatment of Parkinsonism With Levodopa (Behandlung von Parkinsonismus mit Levodopa)

Diese Studie wurde im Oktober 1969 in New York unter dem Titel "Treatment of Parkinsonism With Levodopa (52)" von Melvin D. Yahr, MD; Roger C. Duvoisin, MD; Myrna J Schear, MD; et al. veröffentlicht.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse früherer Studien, insbesondere der ersten Studie von Hornykiewicz und Birkmayer, wurde 1969 eine erweiterte klinische Studie zur Langzeitverabreichung großer oraler Dosen von Levodopa bei einer repräsentativen PatientInnengruppe, sowie bei einer Placebo-Gruppe durchgeführt. Die Studie umfasste 60 PatientInnen, die 4 bis 13 Monate lang behandelt wurden. (52)

Die Studie unterschied sich von Anfang an von den vorgenannten Studien in der detaillierten Aufbereitung von PatientInnendaten. Die Studie umfasste 56 PatientInnen mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und vier PatientInnen mit symptomatischem Parkinsonismus. Drei der letzten vier PatientInnen waren PatientInnen mit postenzephalitischem Parkinsonismus und einer hatte eine supranukleäre Blickparese. Die meisten PatientInnen litten an Kardinalsymptomen der Parkinson-Krankheit: Tremor, Akinesie und Rigor. Bei einigen Patienten war Akinesie und / oder Rigor vorherrschend, während Tremor minimal war, und bei anderen war Tremor das Leitsymptom der Krankheit. (52)

Die PatientInnen wurden anhand der Entwicklung von Parkinson-Symptomen in fünf Stadien eingeteilt. Fünf PatientInnen hatten einen relativ milden generalisierten Parkinsonismus (Stadium 2) ohne signifikante Behinderung. 16 PatientInnen hatten einen voll entwickelten Parkinsonismus (Stadium 3) mit mäßig schweren Symptomen. 28 PatientInnen litten an einer schweren Krankheit (Stadium 4) und waren deutlich arbeitsunfähig, was die Unterstützung für die meisten Aufgaben des täglichen Lebens erforderte. Elf PatientInnen mit weit fortgeschrittenem Parkinson (Stadium 5) waren vollständig behindert und auf Bett und Stuhl beschränkt. Die Krankheitsdauer der PatientInnen lag zwischen 3-38 Jahre (durchschnittlich 10,2 Jahre). Die Studie umfasste PatientInnen im Alter zwischen 44 und 78 Jahren; 18 Frauen und 42 Männer. (52)

Alle PatientInnen wurden für die anfängliche Prüfung von Arzneimitteln über einen Zeitraum von vier bis zwölf Wochen ins Krankenhaus eingeliefert. Vor Studienbeginn wurden alle PatientInnen eingehend untersucht, um mögliche sekundäre systemische Erkrankungen auszuschließen.(52)

Um den Fortschritt der PatientInnen möglichst objektiv beurteilen zu können, wurden sie täglich von zwei Ärzten mit einer speziellen Symptombewertungsmethode untersucht. Rigor, Tremor, Sprache, Gesichtsausdruck, Bradykinesie, Haltungsinstabilität und Elastizität der Finger werden auf einer Skala von 1-5 bewertet. Rigor und Tremor wurden in jedem Glied getrennt ausgewertet, wobei der Patient entspannt und in sitzender Position blieb. Rigor wurde auch an den Halsmuskeln und Tremor an Kopf, Gesicht und Lippen bewertet. Die Fingerfertigkeit wurde beurteilt, indem beobachtet wurde, wie der Patient seinen Daumen mit seinem Zeigefinger und dann individuell mit jedem Finger berührte. Die Haltungsstabilität wurde durch Beobachtung aufrecht stehender PatientInnen und Durchführung eines Romberg-Tests beurteilt. Ihr Verhalten wurde auch durch plötzlichen leichten Druck auf das Brustbein von den Untersuchern beurteilt, während sie mit geschlossenen Augen aufrecht standen. Die Punkte für die Sprache, Gesichtsausdrücke, Fingerfertigkeiten und allgemeine Bradykinesie wurden summiert und als Maß für die Akinesie herangezogen. Auf diese Weise konnte die Gesamtschwere des Parkinsonismus sowie seine Hauptsymptome: Tremor, Rigor, Akinesie sowie Gangstörung beurteilt werden. Zusätzlich zu diesen Untersuchungen wurden in den ersten vier bis sechs Wochen dreimal wöchentlich Labortests durchgeführt. (52)

Zusätzlich zu Levodopa erhielten die PatientInnen in identischer Form das Placebo. Auf diese Weise konnte die Wirkung von Levodopa von der psychologischen Wirkung des Placebos unterschieden werden. Levodopa wurde in 250 und 500 mg Kapseln verabreicht. Zu Beginn der Studie wurden 10 bis 15 Kapseln verabreicht, die 3 bis 5 Mal täglich verabreicht wurden und vollständig aus Placebo oder Placebo plus 750 mg zu 1 g Levodopa bestanden. Der Austausch von Placebo gegen Levodopa wurde alle 24 bis 48 Stunden mit 0,5 g Levodopa durchgeführt, bis eine Wirkung auftrat, bis Nebenwirkungen auftraten oder bis max. Dosierung von 8g Levodopa erreicht wurde. Dies ist auch die erste Doppelblindstudie in der Geschichte der Parkinson-Krankheit, in der den PatientInnen Levodopa in Dosen bis zu 8 g / Tag verabreicht wurde. In dieser Serie von 60 PatientInnen behielten 28 Patienten während der gesamten Studie die konventionelle Behandlung des Parkinson-Syndroms bei. Daher konnte die Wirkung von Levodopa als Solomedikation bei 32 PatientInnen und die Wirkung von



Levodopa in Kombination mit Anticholinergika bei 28 PatientInnen bewertet werden. Diese Studie verglich auch die Verbesserungen, die während der konventionellen Therapie erzielt wurden, mit denen, die während der Levodopa-Therapie erzielt wurden. (Tabelle 2.) (52)

Die Therapiedauer variierte zwischen sechs und zwölf Monaten bei 38 PatientInnen, zwischen fünf und sechs Monaten bei neun und zwischen vier und fünf Monaten bei sieben PatientInnen. Dabei gab es einen Patienten, der im achten Therapiemonat an einer unbekanntem Ursache verstorben war und einen Patienten, der die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hatte. Bei sechs PatientInnen wurde Levodopa aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen abgesetzt. (52)

Während des ersten Studienzeitraums wurde bei 49 PatientInnen eine stärkere Abnahme der Intensität der Parkinson-Symptome beobachtet, als es bei einer konventionellen Therapie der Fall war. Eine Besserung wurde zunächst subjektiv von den PatientInnen beobachtet und als allgemeines Wohlbefinden in Verbindung mit gesteigerter Energie, einer erneuten Fähigkeit zur Ausführung einfacher Bewegungen, die über mehrere Jahre hinweg verloren gegangen waren, wie z. B. das Hin- und Herbewegen im Bett oder das Aufstehen von einem Stuhl und einer allgemeinen Verbesserung bei der Ausführung der verschiedenen Aufgaben des täglichen Lebens beschrieben. Eine objektive Verbesserung wurde gewöhnlich während der zweiten Woche der Arzneimittelverabreichung beobachtet, als die Levodopa-Dosis 2,5-3,0g täglich erreichte. Die PatientInnen schienen wacher zu sein und sich mit größerer Spontanität, Geschwindigkeit und Bewegungsfreiheit zu bewegen. Weitere Verbesserungen traten allmählich auf, als die Behandlung zur Dosissteigerung in den nächsten Wochen fortgesetzt wurde. Selbst nachdem die anscheinend optimale Dosis erreicht und die Behandlung mit dieser Dosis fortgesetzt wurde, wurde eine weitere Verbesserung erzielt. (52)

Der Prozentsatz der Verbesserung wurde wie folgt berechnet:

*Endergebnis - Ergebnis vor der Behandlung x 100 / Ergebnis vor der Behandlung der Behandlung = % Verbesserung (52)*

*Tabelle 2.: Übersicht über die Gesamtverbesserung nach Levodopa-Therapie (53)*

	<b>Anzahl der PatientInnen</b>	
<b>Gesamtverbesserung %</b>	Anfangsphase (4-8 Wochen)	Follow-up-Zeitraum (4-12 Monaten)
<b>80-100</b>	1	9
<b>50-79</b>	20	25
<b>20-49</b>	28	16
<b>0-19</b>	11	4
<b>Gesamtzahl der PatientInnen</b>	60	54 (6 PatientInnen haben sich während des ersten Studienzeitraums aus der Studie zurückgezogen)

*Tabelle 3.: Langzeitwirkung von Levodopa auf die Hauptsymptome des Parkinsonismus(53)*

	<b>Anzahl der PatientInnen</b>		
<b>Grad der Verbesserung:</b>	Rigor: 54	Tremor: 53 / (Ein Patient ohne Zittern wurde weggelassen)	Akinesie: 54
<b>Komplette</b>	13	16	2
<b>Deutliche</b>	23	7	16
<b>Mäßige</b>	11	15	23
<b>Leichte</b>	4	7	10
<b>Keine</b>	3	8	3
<b>Durchschnittliche Verbesserung (%)</b>	72	66	57

Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich ist, zeigten 21 PatientInnen nach der ersten Therapie eine Verbesserung von über 50 %, während 37 PatientInnen diesen Verbesserungsgrad erst nach längerer Therapie erreichten. Nur vier PatientInnen zeigten eine Verbesserung von weniger als 20 %. Die für alle 60 PatientInnen berechnete durchschnittliche Besserung betrug am Ende der Anfangsphase 40 % und für 54 PatientInnen, die die Langzeittherapie fortsetzten, 59 %. (52)

Alle drei Symptome, Rigor, Tremor und Akinesie, profitierten signifikant. Das individuelle Ansprechen auf die Therapie ist in der dritten Tabelle dargestellt. Bei 36 von 54 PatientInnen wurde ein vollständiges Verschwinden des Rigor beobachtet. Tatsächlich wurde bei vielen PatientInnen das Rigor durch eine sehr auffällige Muskelhypotonie ersetzt. Die durchschnittliche Reduzierung des Rigor lag bei 72 %. Das Tremor war zu Beginn der Levodopa-Behandlung gelegentlich erhöht, besserte sich jedoch später bei allen bis auf neun PatientInnen und war bei 23 PatientInnen signifikant verringert oder vollständig unterdrückt. Die durchschnittliche Tremorreduktion betrug 66 %. Akinesie war ebenfalls signifikant reduziert und alle bis auf drei PatientInnen sprachen in Bezug auf dieses Symptom gut auf die Therapie an. Akinesien sprachen jedoch auf die Therapie mit weniger als Tremor oder Rigor an. Die durchschnittliche Reduktion der Akinesie betrug 57 %.(52)

Auf ein plötzliches Absetzen von Levodopa durch Placebo-Substitution folgte in allen Fällen ein allmählicher Verlust des Levodopa-Effekts. Die leichte objektive Veränderung war ab dem ersten Tag des Placebos ersichtlich; In den folgenden Tagen kam es zu einer signifikanten Verschlechterung. Nach fortgesetzter Behandlung mit Levodopa wurde das vorherige therapeutische Ansprechen zurückgegeben. (52)

Die Wirksamkeit von Levodopa konnte mit der Wirkung einer konventionellen Antiparkinson-Arzneimitteltherapie bei 18 PatientInnen verglichen werden, die während der vorangegangenen Therapie und dann erneut vor Beginn der Behandlung mit Levodopa untersucht wurden. Wie in der vierten Tabelle angegeben, führte die vorherige medikamentöse Therapie zu einer durchschnittlichen Reduktion der Parkinson-Symptome um etwa 21%. Dies ist vergleichbar mit dem auf die gleiche Weise berechneten Prozentsatz der durchschnittlichen Besserung während der Levodopa-Therapie von 53% am Ende des ersten Studienzeitraums und der endgültigen durchschnittlichen Besserung der Langzeitbehandlung von 71%. Kurz gesagt: Levodopa scheint mehr als dreimal wirksamer zu sein als konventionelle Antiparkinson-Medikamente.(52)

*Tabelle 4.: Vergleich der Levodopa-Therapie mit der vorherigen konventionellen Therapie (53)*

<b>Therapie</b>	<b>Anzahl der PatientInnen</b>	<b>Durchschnittliche Verbesserung (%)</b>
<b>Vorherige Therapie</b>	18	21
<b>Levodopa – am Ende der erste Phase</b>	32	53
<b>Levodopa nach 4-12 Monaten</b>	29	71

Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen ist in der Tabelle 5 dargestellt. Nur 6 der 60 in diese Serie einbezogenen PatientInnen mussten die Levodopa-Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. (52)

*Tabelle 5.: Nebenwirkungen während der Levodopa-Therapie (53)*

<b>Nebenwirkungen:</b>	<b>Anzahl der PatientInnen:</b>
Übelkeit	51
Erbrechen	31
Anorexie	19
Orthostatische Hypotonie	14
Herzrhythmusstörungen	12
Herzinfarkt	1
Psychische Manifestationen	10
Unwillkürliche Bewegungen	37
Laboranomalien	
Leukopene	5
Positive LE	1
Erhöhter Serumharnstoffstickstoff	3
Erhöhte SGOT	7

Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit. Diese trat normalerweise in den ersten Behandlungstagen kurz nach der Einnahme auf und dauerte 30 Minuten bis eine Stunde, aber die Arzneimitteltoleranz schien sich mit der Zeit zu entwickeln und normalerweise trat eine spontane Remission dieses Symptoms auf. Magenschmerzen von mittlerem Schweregrad, allein oder in Verbindung mit Übelkeit und / oder Erbrechen, waren eine bedeutende Beschwerde, wenn die tägliche Gesamtdosis 3 g oder mehr erreichte, jedoch sie vergingen bei allen PatientInnen mit der Zeit. Ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 20 bis 30 mm Hg wurde kurz nach der täglichen Einnahme einer Dosis von 3 g oder mehr Levodopa beobachtet. Bei den meisten PatientInnen wurde dies problemlos toleriert. Im Allgemeinen nahm die Wirkung von Hypotonie mit der Zeit ab, wobei der Blutdruck ebenfalls wieder auf das Niveau vor der Behandlung zurückging. Die Verabreichung von Levodopa wurde bei einem Patienten aufgrund einer anhaltenden Hypotonie nach achtmonatiger Therapie abgebrochen. Aufgrund der Schwere von Herzfunktionsstörungen in Bezug auf Änderungen der Geschwindigkeit und des Rhythmus wurde die Therapie bei zwei PatientInnen abgebrochen. Levodopa wurde auch bei einem Patienten abgesetzt, der einen kleinen Myokardinfarkt entwickelte. Zahlreiche PatientInnen berichteten von Unruhe und erhöhter Nervosität während der Behandlung mit Levodopa. In den meisten Fällen war dieser Effekt vorübergehend und weniger ausgeprägt. Zwei PatientInnen wurden jedoch aufgrund starker Agitation aus der Levodopa-Studie entfernt. Bei einer großen Anzahl von PatientInnen wurden zahlreiche vorübergehende Nebenwirkungen beobachtet. Dazu gehören erhöhte Körpertemperatur, Hyperhidrose, übermäßiger Nasenausfluss und Pupillenerweiterung. Die auffälligste und wahrscheinlich wichtigste und therapeutisch einschränkende Nebenwirkung war das Auftreten choreiformer und atetotischer Bewegungen, die bei höheren Levodopa-Dosen und im Allgemeinen nach längerer Anwendung auftraten. Diese Effekte traten bei 37 PatientInnen in dieser Serie auf. Am schlimmsten waren die unwillkürlichen Bewegungen der Gesichts- und Mundmuskeln, die das Sprechen und Essen behinderten. In allen Fällen verschwanden sie nach einer Dosisreduktion. In vielen Fällen musste jedoch ein Therapieschema angepasst werden und die Levodopa-Dosis unter die optimale Dosis senken.

(52)

Wie bereits erwähnt, wurden bei allen PatientInnen in regelmäßigen Abständen Labortests zur Überwachung der hämatologischen, Nieren-, Leber- und Schilddrüsenfunktion durchgeführt. Es wurden keine schwerwiegenden Unregelmäßigkeiten festgestellt. Bei fünf PatientInnen wurde eine vorübergehende Senkung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen beobachtet.

Sieben PatientInnen hatten erhöhte Serumtransaminasen SGOT und SGPT. In einem Fall war dies mit erhöhten Konzentrationen an alkalischer Phosphatase, Leber-Scan-Anomalien verbunden, die aus mehreren "kalten Stellen", normalem Sulfobromophthalin und positivem Lupus erythematodes (LE) bestanden. Diese Abnormalitäten ließen im weiteren Therapieverlauf nach. Die genaue Natur dieses Prozesses und seine Beziehung zur Levodopa-Verabreichung bleiben fraglich. (52)

Regelmäßige Untersuchungen nach der Entlassung verlängerten nicht nur die Dauer der Studie, sondern ermöglichten auch einen Vergleich der Reaktionen der PatientInnen in einer kontrollierten Krankenhaussituation und ihrer Reaktionen in der häuslichen Umgebung. Die unter den Bedingungen dieser Studie erzielten Ergebnisse rechtfertigen die Schlussfolgerung, dass Levodopa ein wirksames Therapeutikum bei Parkinson ist. (52)

## 5. Analyse und Vergleich der Studien

### 5.1. Analyse und Vergleich von Studien aus den Jahren 1961, 1962 und 1964

Zwischen der ersten Studie in der Geschichte der i.v. Levodopa-Anwendungen bei Parkinson-PatientInnen mit der Bezeichnung "Der L-Dioxyphenylalanin (= DOPA) -Effekt bei der Parkinson-Akinesie (42)" und der zweiten Studie mit der Bezeichnung "Der L-Dioxyphenylalanin (L-DOPA) -Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinesie (50)" ist weniger als ein Jahr vergangen. Die dritte Studie mit dem Titel "Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus (51)" wurde 1964 veröffentlicht. Alle drei Studien wurden von Hornykiewicz und Birkmayer durchgeführt. Die Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen diesen Studien sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 6.: Vergleichsübersicht der Studien aus den Jahren 1961, 1962 und 1964 (42, 50, 51)

	<b>1.Studie: „Der L-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinesie“</b>	<b>2.Studie: „Der L-Dioxyphenylalanin (L-DOPA)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinesie“</b>	<b>3.Studie „Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus“</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	20	227	200
<b>Dauer der Studie:</b>	Einmalige Applikation	undefiniert	3 Jahre
<b>Substanzen verabreicht:</b>	Levodopa, Vitamin B6, MAO-Hemmer	Levodopa, Vitamin B6, MAO-Hemmer, konventionelle Anti-Parkinson-Mittel, D-DOPA, Dopamin, etc.	Levodopa, konventionelle Anti-Parkinson-Mittel, Phenylalanin, p- und m-Tyrosin, etc.
<b>Art der Levodopa-Anwendung</b>	i.v.	i.v. / oral / rektal	i.v.
<b>Häufigkeit der Anwendung:</b>	einmalig	1 x täglich	1-2 x wöchentlich
<b>Anzahl der mit i.v. Levodopa behandelten PatientInnen</b>	20	21	200

<b>Darreichungsform und Dosierung von Levodopa:</b>	50 - 150 mg Levodopa in 200 ml NaCl nach Degkwitz	50 - 150 mg Levodopa in 200 ml NaCl nach Degkwitz	Fertigampullen mit 25 mg Levodopa in 5 ml NaCl
<b>konventionelle Anti-Parkinson-Mittel:</b>	ohne konventionelle Anti-Parkinson-Therapie	konventionelle Anti-Parkinson-Mittel während der Studie beibehalten	konventionelle Anti-Parkinson-Mittel während der Studie beibehalten
<b>Höhepunkt der Wirkung:</b>	2-3 h nach der Anwendung	2-3 h nach der Anwendung	10-30 min nach der Anwendung (Ein paar Ausnahmen 1-2 Tage nach der Anwendung)
<b>Dauer der Wirkung:</b>	in abnehmender Intensität bis zu 24 Stunden	in abnehmender Intensität bis zu 24 Stunden	1-5 Tage in abnehmender Intensität nach einer Levodopa-Injektion
<b>Wirkung auf Akinesie:</b>	vollständige Remission oder Reduzierung	vollständige Remission oder Reduzierung	20% der PatientInnen erreichten eine antikineticische Wirkung
<b>Wirkung auf Rigor:</b>	ohne Effekt	ohne Effekt	ohne Effekt
<b>Wirkung auf Tremor:</b>	ohne Effekt	ohne Effekt	ohne Effekt
<b>Zusätzliche Effekte:</b>	Verbesserung von Gangart, Sprache und Motorik	Verbesserung von Gangart, Sprache und Motorik	50% der PatientInnen zeigten Verbesserung in nur einer Funktion: Propulsion, Sprache, Amimie, etc.



<b>Nebenwirkungen der Levodopa-Anwendung:</b>	starkes Schwitzen, Übelkeit, Blutdruckanstieg, Erhöhung der Herzfrequenz	Schwitzen, Übelkeit, Blutdruckanstieg, Erhöhung der Herzfrequenz (bei oraler Verabreichung weniger ausgeprägt)	Übelkeit, Erbrechen
<b>Prämedikation mit MAO-Hemmern – Wirkung:</b>	verstärkte und verlängerte Levodopa-Wirkung	verstärkte und verlängerte Levodopa-Wirkung	Fest vorgeschrieben per os: Marplan 3x10 mg/tgl. oder Niamid 2x25 mg/tgl.

Die oben genannten Studien wurden von Hornykiewicz und Birkmayer im Zeitraum von 1961 bis 1964 durchgeführt. Die Studie von 1961 ist die erste veröffentlichte Studie über i.v. Verabreichung von Levodopa bei 20 Parkinson-PatientInnen. Bereits die folgende 1962 veröffentlichte Studie umfasste 227 PatientInnen mit der Parkinson-Krankheit. Die PatientInnen erhielten eine konventionelle Antiparkinson-Therapie gegen Rigor und Tremor, wobei Levodopa in der Dosis von 50-150 mg i.v. verabreicht wurde. Nur bei einer kleinen Anzahl von PatientInnen (15 PatientInnen) wurde Levodopa oral oder rektal in einer Dosis von 100 mg/Tag verabreicht. Zusätzlich zu Levodopa wurden die PatientInnen in der zweiten Studie (Jahr 1962) in Gruppen eingeteilt und mit verschiedenen anderen Substanzen behandelt (vgl. Tabelle 6), um den Wirkungsmechanismus von Levodopa und die Wirkung anderer Substanzen auf die Parkinson-Symptome besser zu erklären. Neben Levodopa wurden auch Dopamin, D-DOPA, Vitamin B6, MAO-Hemmer in unterschiedlichen Dosen und andere Substanzen eingesetzt. Die dritte Studie aus dem Jahr 1964 umfasste 200 Parkinson-PatientInnen, die drei Jahre lang mit Levodopa behandelt wurden. Levodopa in Form von Ampullen, die 25 mg Levodopa gelöst in 5 ml NaCl enthielten, wurde 1-2 x wöchentlich intravenös und langsam verabreicht. Wie oben erwähnt, erhielten alle PatientInnen eines der konventionellen Antiparkinson-Medikamente. Das Absetzen der vorgenannten Medikamente hätte zu einer Verschlechterung des Rigor geführt und somit die Wirkung von Levodopa auf die Akinesie verdeckt. Dies bedeutet, dass nur PatientInnen in die Studie einbezogen wurden, deren Rigor und Tremor mit konventionellen Antiparkinson-Medikamenten gut kontrolliert wurden.

Darüber hinaus nahmen alle PatientInnen der Studie aus dem Jahr 1964 MAO-Hemmer oral auf Dauer ein. (42, 50, 51)

In allen drei genannten Studien wurde Levodopa i.v. verabreicht, mit Ausnahme einer kleinen Anzahl von PatientInnen in der zweiten Studie, bei denen Levodopa zusätzlich oral / rektal verabreicht wurde. Die Wirkung einer Einzeldosis von 50-150 mg intravenös verabreichtem Levodopa sowohl in der ersten als auch in der zweiten Studie, die deskriptiv dargestellt wurde, führte zur vollständigen Remission der Akinesie oder Verbesserung des Krankheitsbildes. Die PatientInnen waren dann mobil, konnten normal gehen, ihre Sprache verbessern und Aktivitäten ausführen, die mit keiner anderen bekannten Substanz erreicht werden konnten. (42, 50, 51)

In der dritten Studie, die ein unterschiedliches Therapie-Protokoll einsetzte, wurde der anti-kinetische Effekt bei 20 % der PatientInnen erreicht, wobei 30 % der PatientInnen keinen Therapieeffekt zeigten und bei 50 % der PatientInnen die Verbesserung einer Funktion beobachtet wurde – Propulsion, Sprache, Amimie, etc. Die maximale Wirkung von Levodopa in der dritten Studie (Jahr 1964) wurde innerhalb von zehn bis 30 Minuten und in der ersten Studie (Jahr 1961) nach drei Stunden erreicht. Die längste Wirkungsdauer wurde auch in der dritten Studie erreicht, in der die Wirkung von Levodopa zwischen einem und fünf Tagen nach einer Injektion variierte, während die Wirkung in den ersten beiden Studien bis zu 24 Stunden anhielt. (42, 50, 51)

In allen drei Studien bezog sich die Wirkung von Levodopa daher nur auf die Verbesserung der Akinesie. In keiner der genannten Studien wurde über Verbesserungen von Tremor und Rigor berichtet. (42, 50, 51)

## 5.2. Analytischer Vergleich von Studien aus den Jahren 1961/62/64 mit der Studie aus dem Jahr 1969

Die vierte genannte Studie (Behandlung von Parkinson mit Levodopa) wurde einige Jahre später durchgeführt. Es war die erste Doppelblindstudie in der Geschichte der Parkinson-Krankheit. Die Studie wurde an 60 PatientInnen über einen Zeitraum von vier bis 13 Monaten durchgeführt. Die Therapie wurde ausschließlich oral verabreicht, wie in der Tabelle 7 dargestellt wurde. (52)

*Tabelle 7.: Studie "Treatment of Parkinsonism With Levodopa", Jahr 1969 – Übersicht (53)*

<b>Anzahl der PatientInnen</b>	<b>60</b>
<b>Dauer der Studie:</b>	4-13 Monate
<b>Substanzen verabreicht:</b>	Levodopa, konventionelle Anti-Parkinson-Mittel, Placebo
<b>Art der Levodopa-Anwendung</b>	p.o.
<b>Häufigkeit der Anwendung:</b>	3-5 x/tgl. (max. 8 g Levodopa tgl.)
<b>Anzahl der mit i.v. Levodopa behandelten PatientInnen</b>	60
<b>Darreichungsform und Dosierung von Levodopa:</b>	250 i 500 mg fertige Kapseln
<b>konventionelle Anti-Parkinson-Mittel:</b>	Konventionelle Anti-Parkinson-Mittel beibehalten bei 28/60 PatientInnen
<b>Höhepunkt der Wirkung:</b>	Objektive Verbesserung wurde in der 2. Woche beobachtet
<b>Dauer der Wirkung:</b>	kontinuierlich
<b>Wirkung auf Akinesie:</b>	Verbesserung im Durchschnitt: 57%

<b>Wirkung auf Rigor:</b>	Verbesserung im Durchschnitt: 72%
<b>Wirkung auf Tremor:</b>	Verbesserung im Durchschnitt: 66 %
<b>Zusätzliche Effekte:</b>	Verbesserung von Gangart, Haltung, Sprache, Schlucken, Handschrift und autonomen Funktionen
<b>Nebenwirkungen der Levodopa-Anwendung:</b>	Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Orthostatische Hypotonie, Arrhythmien etc.
<b>Prämedikation mit MAO-Hemmern – Wirkung:</b>	MAO-Inhibitoren nicht angewandt

Die vierte Studie von 1969 umfasste 60 PatientInnen, deren Behandlung vier bis 13 Monate lang überwacht wurde. In dieser Studie wurden PatientInnen umfassend beschrieben, einschließlich aller Symptome, Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium und Krankheitsdauer. Vor der Teilnahme an der Studie wurden alle PatientInnen eingehend untersucht, um mögliche sekundäre systemische Erkrankungen auszuschließen. Während der Studie wurden sie täglich von einer oder zwei Personen untersucht, wobei eine spezielle Methode zur Beurteilung der Symptome angewandt wurde. Labortests wurden auch dreimalwöchentlich durchgeführt. Levodopa wurde in Form von 250 und 500 mg Kapseln verabreicht, und das Placebo wurde in derselben Form verabreicht. Bei 28/60 PatientInnen wurde die konventionelle Therapie während der Studie beibehalten, was ermöglichte, die Wirkung von reinem Levodopa und Levodopa in Kombination mit konventionellen Anti-Parkinson-Mitteln zu bewerten und die Wirkung der konventionellen Therapie mit der Levodopa-Therapie zu vergleichen. Bei 7/60 PatientInnen mussten Levodopa-Anwendungen wegen ausgeprägter Nebenwirkungen abgesetzt werden. Die Wirkung von Levodopa wurde zuerst subjektiv von PatientInnen beurteilt, während eine objektive Verbesserung normalerweise in der zweiten Therapiewoche beobachtet wurde, wenn die Levodopa-Dosis 2,5–3,0 g/Tag erreichte. Die Levodopa-Dosis wurde so lange erhöht, bis der gewünschte Effekt erreicht war, bis die unerwünschten Wirkungen auftraten oder bis die Levodopa-Dosis ein Maximum von 8 g/Tag erreichte. (52)

Die Wirkung von Levodopa wurde bei allen drei Symptomen der Parkinson-Krankheit festgestellt. Die durchschnittliche Reduzierung des Rigors betrug 72 %. Die durchschnittliche Reduktion des Tremors betrug 66 % und die durchschnittliche Verbesserung der Akinesie betrug 57 %. (52)

Die vorgenannten Studien wurden in unterschiedlichen Zeiträumen, bei divergierender PatientInnenzahl, abweichenden Bedingungen, mit verschiedener Verabreichung des Arzneimittels sowie der Dosis des Arzneimittels durchgeführt. Die Ergebnisse waren ebenfalls unterschiedlich. Was alle Studien miteinander verbindet, ist Levodopa, ein Medikament zur Behandlung des Parkinson-Syndroms. Die Erfahrungen und Ergebnisse früherer Studien wurden in nachfolgenden Studien verwendet. Die Dosis und die Art der Verabreichung von Levodopa änderte sich im Laufe der Zeit. Die Dosierungen des Arzneimittels wurden entsprechend den Auswirkungen auf die Krankheitssymptome und dem Auftreten von Nebenwirkungen angepasst. In der ersten Studie wurde eine Einzeldosis von 50-150 mg intravenös verabreicht, und in der zweiten Studie wurden mehrere Dosen von 50-150 mg Levodopa intravenös verabreicht und einem Teil der PatientInnen 100 mg oral oder rektal erhielt. In der dritten Studie (Jahr 1964) wurden 1-2 x/Woche Fertigampullen mit 25 mg Levodopa in 5 ml NaCl verwendet. In der vierten Studie (Jahr 1969) lagen die wirksamen therapeutischen Dosen von Levodopa zwischen 3 g und 8 g täglich, und die optimale Dosis musste für jeden einzelnen PatientInnen bestimmt werden. Die erwähnten Änderungen der Dosis des Arzneimittels in der vierten Studie konnten andere Symptome der Parkinson-Krankheit (Rigor, Tremor) beeinflussen, während die ursprünglichen Dosen nur eine antikinetische Wirkung zeigten. In dieser Studie wurden auch die Nebenwirkungen detailliert behandelt, wie in der Tabelle 5 dargestellt wurde. (42, 50-52)

Parallel zur Verabreichung von Levodopa wurden in einigen der genannten Studien einem Teil der PatientInnen (siehe oben) einige zusätzliche Substanzen verabreicht, um den Levodopa-Effekt zu verstärken oder die Symptome der Krankheit zu lindern. In der vierten Studie wurde PatientInnen zusätzlich zu Levodopa auch Placebo in einer identischen Form verabreicht, was es ermöglichte, Levodopa von der psychologischen Wirkung von Placebo zu unterscheiden. In den Studien wurde auch die Wirkung von Levodopa mit der Wirkung anderer Antiparkinson-Medikamente verglichen, wobei nachgewiesen wurde, dass Levodopa mindestens 3,5-mal wirksamer ist. Bei einigen PatientInnen führte die kombinierte Verabreichung von Levodopa mit einem Anticholinergikum jedoch zu einem synergistischen Effekt. (42, 50-52)

## 6. Schlusswort

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Bedeutung der Entdeckung der L-DOPA in der Parkinson-Behandlung, den Beitrag von Hornykiewicz zur Entdeckung des Arzneimittels für die Parkinson-Krankheit sowie den Weg von der ersten intravenösen Anwendung an PatientInnen, bis hin zur Entwicklung einer wirksamen oralen Dosis aufzuzeigen.

Die Parkinson-Krankheit stellt immer noch eine große Herausforderung dar, wenn es um die Diagnose d.h. Erkennung der Krankheit selbst geht. Gleichzeitig ist auch die Bestimmung der geeigneten Therapie für jeden einzelnen Patienten individuell und komplex. Der Grund dafür ist, dass bei verschiedenen PatientInnen unterschiedliche Symptome auftreten und auch jeder einzelne Patient spezifisch auf die Therapie reagiert. Die Symptome variieren sowohl im Charakter als auch in der Intensität von Patient zu Patient. Genauso wie die Symptome nicht universell sind, gibt es für diese Erkrankung keine allgemeine Therapie, die für jeden alle PatientInnen geeignet wäre, sondern die Therapie muss von Fall zu Fall angepasst werden.

Seit 1919, als die ersten Überlegungen angestellt wurden und vermutet wurde, dass Dopaminmangel die Ursache für die Parkinson-Krankheit sein könnte, mussten einige Jahrzehnte verlaufen, um die wahre Rolle von Dopamin und seine Bedeutung zu verstehen. Dies war der erste erfolgreiche Versuch, die Parkinson-Krankheit zu verstehen und bahnte den Weg zur Therapie der Krankheit, d.h. zum Ausgleich des Mangels, der die Krankheit auslöst. In mehreren Jahren der Forschung versuchte Hornykiewicz zu beweisen, dass Dopaminmangel durch L-DOPA ersetzt werden kann. Ein großer Durchbruch gelang ihm im Jahr 1960, als zum ersten Mal in der Geschichte das Medikament Levodopa i.v. injiziert wurde. Die ersten Ergebnisse nach der Anwendung der L-DOPA waren faszinierend und wurden auf wissenschaftlichen Kongressen und in den Medien als Erfolg präsentiert. Um die Therapie weiter nutzen zu können, mussten sich Hornykiewicz und seine Mitarbeiter mit den Nebenwirkungen des Medikaments L-DOPA auseinandersetzen. Das entdeckte Medikament musste modifiziert werden, um seine Wirksamkeit zu verbessern und seine Nebenwirkungen zu reduzieren. Wissenschaftler aus der ganzen Welt waren an dieser Forschung beteiligt. Levodopa wurde um neue Arzneimittel erweitert, so wurden neue Kombinationen entwickelt. Dies ermöglichte ein besseres Eindringen in das Gehirn und somit eine bessere Wirkung. Die Wirkung des neu entwickelten Arzneimittels auf die Peripherie konnte verringert und die Nebenwirkungen reduziert werden.

In dieser Diplomarbeit wurden vier Studien über die Levodopa-Anwendung analysiert und verglichen. Die oben genannten Studien wurden im Zeitraum von 1961 bis 1969 durchgeführt und stellen eine wissenschaftliche Entwicklung dar, die von der ersten intravenösen Anwendung an PatientInnen, bis hin zur Entwicklung einer wirksamen oralen Dosis von Levodopa reicht, die bei allen drei Symptomen der Parkinson-Krankheit effektiv wirkt. Die Studien wurden entsprechend der zeitlichen Abfolge aufgeführt.

In allen drei von Hornykiewicz und Birkmayer im Zeitraum von 1961 bis 1964 vorgestellten Studien wurde Levodopa i.v. verabreicht, mit Ausnahme einer kleinen Anzahl von PatientInnen in der zweiten Studie, bei denen Levodopa zusätzlich oral/rektal verabreicht wurde. Die Wirkung einer Einzeldosis von 50-150 mg intravenös verabreichtem Levodopa sowohl in der ersten als auch in der zweiten Studie, die deskriptiv dargestellt wurde, führte zur vollständigen Remission der Akinesie oder Verbesserung des Krankheitsbildes. Die PatientInnen waren dann mobil, konnten normal gehen, ihre Sprache verbessern und Aktivitäten ausführen, die mit keiner anderen bekannten Substanz erreicht werden konnten. In der dritten Studie, die ein wesentlich unterschiedliches Therapie-Protokoll einsetzte, wurde der anti-kinetische Effekt bei 20 % der PatientInnen erreicht, wobei 30 % der PatientInnen keinen Therapieeffekt zeigten und bei 50 % der PatientInnen die Verbesserung einer Funktion beobachtet wurde. In allen drei Studien bezog sich die Wirkung von Levodopa daher nur auf die Verbesserung der Akinesie. In keiner der genannten Studien wurde über Verbesserungen von Tremor und Rigor berichtet. (42, 50, 51)

Die vierte in der Arbeit genannte Studie wurde einige Jahre später umgesetzt. Es war die erste Doppelblindstudie in der Geschichte der Parkinson-Krankheit. Levodopa wurde in Form von 250 und 500 mg Kapseln verabreicht, und das Placebo wurde in derselben Form verabreicht. Die Wirkung von Levodopa wurde bei allen drei Symptomen der Parkinson-Krankheit beobachtet. Die durchschnittliche Reduzierung des Rigors betrug 72 %. Die durchschnittliche Reduktion des Tremors lag bei 66 % und die durchschnittliche Verbesserung der Akinesie betrug 57 %. (53)

Die genannten Studien wurden in verschiedenen Zeiträumen, bei unterschiedlicher PatientInnenzahl, unter unterschiedlichen Bedingungen, mit divergierender Verabreichung des Arzneimittels sowie der Dosis des Arzneimittels durchgeführt. Die Ergebnisse waren daher auch unterschiedlich. Was alle Studien miteinander verbindet, ist Levodopa, ein Medikament zur Behandlung des Parkinson-Syndroms. Die Erfahrungen und Ergebnisse früherer Studien wurden in nachfolgenden Studien verwendet. Die Dosis und die Art der

Verabreichung von Levodopa änderten sich im Laufe der Zeit. Die Dosierungen des Arzneimittels wurden entsprechend den Auswirkungen auf die Krankheitssymptome und dem Auftreten von Nebenwirkungen angepasst. Diese Veränderungen konnten andere Symptome der Parkinson-Krankheit (Rigor und Tremor) beeinflussen, während die ursprünglichen Dosen nur eine antikinetiche Wirkung zeigten. Die Gabe von Placebo an PatientInnen mit Parkinson-Krankheit bestätigte die wahre Wirkung von Levodopa, dh. die psychologische Wirkung wurde damit ausgeschlossen.

Wie oben schon erwähnt, hat der Weg von der Entdeckung bis zur gegenwärtigen Form des Arzneimittels, das bei der Behandlung von Parkinson-Krankheit verwendet wird, Jahrzehnte gedauert. Die Tatsache, dass L-DOPA noch die wirksamste Therapie der Parkinson-Krankheit ist, spricht zum einen für die Bedeutung dieses Arzneimittels bei der Behandlung dieser Erkrankung. Auf der anderen Seite wird die wichtige Rolle Hornykiewiczs in diesem gesamten Prozess bestätigt. Seine Vision, sein Einsatz und sein Durchhaltevermögen haben es Generationen von Parkinson-PatientInnen ermöglicht, leichter mit der Krankheit umzugehen und eine bessere Lebensqualität zu erreichen. Sein Beitrag ist enorm und unermesslich.



## 7. Verzeichnisse

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

<u>COMT-Hemmer</u>	<i>Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DDH	<i>Decarboxylasehemmer</i>
DOPA	<i>Levodopa</i>
GABA	<i>γ-Aminobuttersäure</i>
GIT	<i>gastrointestinale</i>
i.v.	<i>intravenös</i>
L-DOPA	<i>Levodopa</i>
<u>MAO-B-Hemmer</u>	<i>Monoaminoxidase-B-Hemmer</i>
MPTP	<i>1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin</i>
<u>MSA</u>	<i>Multisystematrophie</i>
<u>NMDA</u>	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
PD	<i>Parkinson`s disease</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
PK	<i>Parkinson-Krankheit</i>
Ro 4-4602	<i>Benserazid</i>
SN	<i>Substantia nigra</i>
SPECT	<i>Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>

## 7.2. Literaturverzeichnis

1. Parkinson-Syndrom: Symptome, Diagnose & Test [Bild]. Web Page: pflege.de; 2017 [updated 2019. Available from: <https://www.pflege.de/krankheiten/parkinson/symptome-diagnose-test/>].
2. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Movement Disorders*. 2015;30(1):19-36.
3. Reiner PDmT. Die Parkinson Krankheit. MVS TVi, editor. Medizinverlage Stuttgart, Germany: TRIAS Verlag in MVS; 2006 02-22. 279 p.
4. Dr. James Parkinson [Web Page]. ParkinsonFonds Deutschland [Available from: <https://www.parkinsonfonds.de/uber-parkinson/was-ist-parkinson/dr-james-parkinson/>].
5. Reiner T. *Morbus Parkinson*. Berlin ; Heidelberg ; New York ; Barcelona ; Hongkong ; London ; Mailand ; Paris ; Tokio : Springer: Springer; 2002.
6. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London, England: Whittingham and Rowland; 1817. 67 p.
7. Allgemeines zu Morbus Parkinson [Web Page]. Parkinson Selbsthilfe Österreich [cited 2019. Available from: <https://www.parkinson-oesterreich.at/uber-parkinson/ueberblick/allgemeines/>].
8. Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet*. 2006;7(4):306-18.
9. Parkinson aktuell [Web Page]. [Available from: [https://www.parkinson-aktuell.de/was-ist-parkinson/haeufigkeit-und-formen-von-parkinson?fbclid=IwAR18\\_o4o\\_LdYCa0a9A5zA0MjcmDDUgDgcMmEbUEG310kpoFknl82EcNaCJO](https://www.parkinson-aktuell.de/was-ist-parkinson/haeufigkeit-und-formen-von-parkinson?fbclid=IwAR18_o4o_LdYCa0a9A5zA0MjcmDDUgDgcMmEbUEG310kpoFknl82EcNaCJO)].
10. Parkinson [Bild]. Web Page: medikamente-per-klick.de; 2019 [Available from: <https://www.medikamente-per-klick.de/apotheke/krankheitenglossar/parkinson/>].
11. Die Wahrheit über deine Lebenserwartung mit Parkinson [Web Page]. Fit trotz Parkinson [Available from: <https://fit-trotz-parkinson.de/parkinson-lebenserwartung-die-wahrheit/>].
12. Gerlach M, Reichmann, Heinz, Riederer, Peter. *Die Parkinson-Krankheit*: Springer Wien; 2007 März. 484 p.
13. Berg D, Bötzel K, Deuschl G, Dodel R, Gerhard A, Höglinger GU, et al. Diagnose der Parkinson-Syndrome. In: Höglinger GU, editor. *Parkinson-Syndrome kompakt*. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
14. Wolfgagn H. Oertel GD, Werner Poewe. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2012. 632 p.
15. Symptome bei Morbus Parkinson [Available from: <https://www.parkinson-aktuell.de/was-ist-parkinson/symptome-fuer-parkinson>].
16. Rohkamm R, Kermer P. Basalganglien. In: Rohkamm R, Kermer P, editors. *Taschenatlas Neurologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2017.
17. Dopamin, Basalganglien und Motorik [Available from: <http://physiologie.cc/XV.6.htm#Stoer>].
18. Wikipedia. Basalganglien [Web Page]. 2009 [Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Basalganglien.png>].
19. Schneider E. *Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson*. Berlin, Deutschland: Walter de Gruyter, Walter; 1997. 140 p.
20. Demenz mit Lewy-Körperchen [Available from: <https://www.parkinsonfonds.de/uber-parkinson/arten-von-parkinson/demenz-mit-lewy-koerperchen/>].

21. Trenkwalder PDmC. Parkinson. Stuttgart, Germany: Schattauer; 2014. 142 p.
22. Diagnose Parkinson – nicht nur eine Bewegungsstörung Web Page [updated 1. Februar 2017 Available from: <https://www.lecturio.de/magazin/diagnose-parkinson/>].
23. Isermann H. Neurologie und Neurologische Krankenpflege. Stuttgart, Germany: W. Kohlhammer; 1997. 294 p.
24. Gerschlager DmW. Parkinson. Wien, Österreich: maudrich Verlag; 2017. 206 p.
25. Krankheitsbild, Symptome und Beschwerden des Parkinson-Syndroms [Web Page]. Available from: <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/neurologie/erkrankungen/parkinson-syndrom/krankheitsbild/>.
26. Erceg J, Hoffmann R. Morbus Parkinson – Diagnostik. In: Henke C, Singer OC, editors. Erfahrungsschatz Neurologie. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
27. UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA [Web PAGE]. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?id=phd000042>].
28. Höglinger GU. Parkinson-Syndrome kompakt. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2019. 258 p.
29. UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [Available from: <https://www.neurologienetz.de/fachliches/skalen-scores/updrs-unified-parkinsons-disease-rating-scale/>].
30. Parkinson und Diagnosen [Available from: <https://neurologie.uni-bonn.de/sektionen/bewegungsstoerungen/parkinson-und-diagnosen.htm>].
31. Jost WH. Medikamentöse Therapie der motorischen Smyptome beim Morbus Parkinson. Nervenarzt. 2017.
32. Davie CA. A review of Parkinson's disease. Br Med Bull. 2008;86:109-27.
33. Tiefe Hirnstimulation bei Parkinson – Verbindungen sind wichtig. FdN. 2018;86(01):8-
34. Shamir R NAaMC. Typical deep brain stimulation setup [Bild]. Wikimedia commons2014 [Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44938894>].
35. The History of Neuroscience in Autobiography. Squire LR, editor. USA: Elsevier academic press; 2004.
36. Dr. med. Ines Debove DmLL, Dr. med. Julia Müllner, Prof. Dr. med. Mathias Sturzenegger. Parkinson-Syndrom und -Parkinson-Krankheit2017. Available from: <https://medicalforum.ch/article/doi/smf.2017.02962>.
37. Dietrich Sturm A-SB, Oliver Höffken. Neurologische Pathophysiologie: Ursachen und Mechanismen neurologischer Erkrankungen. Berlin: Springer-Verlag; 2018. 274 p.
38. Radojicic B. Bolesti nervnog sistema. Gavrilovic M, editor. Beograd: Elit Medica; 1996. 1331 p.
39. H. Bernheimer WB, O. Hornykiewicz. Klinische Wochenschrift: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. Journal of Molecular Medicine 1961;39.
40. Horykiewicz O. L-DOPA. Journal of Parkinson`s Disease. 2017:3-10.
41. Peter Riederer HU. L-Dopa-Substituion der Parkinson-Krankheit: Springer, Vienna; 2012. 180 p.
42. Birkmayer W, Hornykiewicz O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. Wien Klin Wochenschr. 1961;73:787-8.
43. Pfäffls B. Segawa-Dystonie [Available from: <http://www.segawa-dystonie.de/dopamin.html>].
44. Dopamin [Bild]. Web Page: Spektrum.de; 2000 [Available from: <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/dopamin/2959>].

45. suradnici M.Ji. Dopamin u zdravlju i bolesti. Zagreb, Kroatien: Pro Mente - Zagreb; 2015. 328 p.
46. P. Merl T.Bc. SYMPOSIUMSBERICHT 40 JAHRE L-DOPA: 75 JAHRE OLEH HORNYKIEWICZ

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie [Internet]. 2002-2019. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/Neuro2-2002-40.pdf>.

47. Professor emeritus: Wikipedia; [Available from: [https://hr.wikipedia.org/wiki/Professor\\_emeritus](https://hr.wikipedia.org/wiki/Professor_emeritus).]
48. . Stepan SM, editor. Wien 2003. 336 p.
49. Oleh H. An open letter to the Committee on The Nobel Prize in Medicine. Moskaliuk SS, editor. Kyiv: TIMPANI 2003. 335 p.
50. Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-Dioxyphenylalanin (=L-DOPA)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 1962;203(5):560-74.
51. Birkmayer W, Hornykiewicz O. Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 1964;206(3):367-81.
52. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. Arch Neurol. 1969;21(4):343-54.
53. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of Parkinsonism With Levodopa. Archives of Neurology. 1969;21(4):343-54.

### 7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Häufigkeit der Parkinson-Krankheit in verschiedenen Altersgruppen, modifiziert nach medikamente-per-klick.de (9).....	9
Abbildung 2. Klassifikation der Parkinson-Syndrome nach der Ätiologie (12).....	10
Abbildung 3. Basalgangliensystem des menschlichen Gehirns, modifiziert nach Wikipedia (17) .....	13
Abbildung 4. Parkinson-Symptome modifiziert nach pflege.de(1) .....	16
Abbildung 5. Tiefe Hirnstimulation Elektroden (32).....	26
Abbildung 6. Oleh Hornykiewicz (33).....	28
Abbildung 7.: Dopaminsynthese (41) .....	43
Abbildung 8.: Dopamin-Abbau (42) .....	44

### 7.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: Wirkung verschiedener Substanzen auf die Parkinson-Symptome(48).....	49
Tabelle 2.: Übersicht über die Gesamtverbesserung nach Levodopa-Therapie (51).....	57
Tabelle 3.: Langzeitwirkung von Levodopa auf die Hauptsymptome des Parkinsonismus(51) .....	57
Tabelle 4.: Vergleich der Levodopa-Therapie mit der vorherigen konventionellen Therapie (51) .....	59
Tabelle 5.: Nebenwirkungen während der Levodopa-Therapie (51) .....	59
Tabelle 6.: Vergleichsübersicht der Studien aus den Jahren 1961, 1962 und 1964 (40, 48, 49) .....	62
Tabelle 7.: Studie "Treatment of Parkinsonism With Levodopa", Jahr 1969 – Übersicht (51)66	